

# DOKTORI ÉRTEKEZÉS

## C-GLIKOZIL- $\alpha$ -AMINONITRILEK SZINTÉZISE ALÁN-STRECKER REAKCIÓBAN

Sipos Szabolcs

Témavezető: Dr. Jablonkai István CSc.



KÉMIA DOKTORI ISKOLA

Vezető: Dr. Inzelt György DSc.

SZINTETIKUS KÉMIA, ANYAGTUDOMÁNY,  
BIOMOLEKULÁRIS KÉMIA PROGRAM

Vezető: Dr. Perczel András DSc.

A dolgozat az MTA Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai  
Intézetének Szénhidrátkémiai Osztályán készült.

Eötvös Loránd Tudományegyetem

2011

## Köszönetnyilvánítás

*Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik doktori munkám elkészítésében segítségemre voltak.*

*Köszönettel tartozom dr. Jablonkai Istvánnak, hogy témavezetőként munkámat az MTA Kémiai Kutatóközpontjában lehetővé tette, mindvégig lelkiismeretesen irányította és értékes útmutatásaival segítette.*

*Köszönettel tartozom a Szénhidrátkémiai Osztály Biológiai Kémia Laboratóriumában dolgozó munkatársaimnak, Kéri Jánosnének és Péter Évának a laboratóriumi munkában nyújtott segítségükért és a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért.*

*Szeretném megköszönni dr. Egyed Orsolyának a 400 MHz készüléken az  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  valamint a NOE-spektrumok felvételét, Varga Szilárdnak és Erős Gábornak a többdimenziós NMR-spektrumok felvételének elsajátításában nyújtott segítségét.*

*Köszönet illeti dr. Szabó Pál és dr. Imre Tímea munkatársaimat a tömegspektrometriás mérések felvételében és kiértékelésében nyújtott önzetlen segítségükért.*

*Köszönetemet fejezem ki dr. Czugler Mátyásnak és Holczbauer Tamásnak a röntgenkristallográfiás szerkezet-meghatározásokért.*

*Külön hálával tartozom szüleimnek a türelmes és szerető támogatásukért.*

## Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	1
1.1	Szénhidrátkonjugátumok a gyógyszerkémiában .....	1
1.2	A C-glikozil vegyületek szerkezete.....	3
1.3	A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek szerkezete és lehetséges felhasználása.....	4
2.	Irodalmi áttekintés.....	6
2.1	A glikozil-cianidok előállítási módszerei.....	6
2.2	A C-glikozil-formaldehidok előállítási módszerei .....	8
2.2.1	A C-glikozil-formaldehidok előállítása aldehid ekvivalens csoport alkalmazásával ...	8
2.2.2	A C-glikozil-formaldehidok előállítása oxidációs reakciókban .....	9
2.2.3	A C-glikozil-formaldehidok előállítása redukzív hidrolízissel .....	10
2.3	C-2 Alkiloxi eliminációk.....	12
2.4	Sztereoselektív Strecker reakciók.....	13
2.4.1	A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek előállítása.....	14
3.	Célkitűzések.....	15
4.	Kísérleti eredmények és értékelésük .....	17
4.1	A redukzív hidrolízis kiindulási anyagainak előállítása: Benzil illetve metil védőcsoporttal ellátott $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok szintézise .....	17
4.1.1	A benzil és az allil védett $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid és a benzil védett 1-ciano-D-galaktál előállítása.....	17
4.1.2	A benzil védett $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid és 1-ciano-D-glükál előállítása .....	19
4.1.3	A benzil védett $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianid és $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianid előállítása.....	20
4.1.4	A 2-dezoxi-3,4,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glüko- és galaktopiranozil-cianid előállítása .....	21
4.1.5	Metil védett $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok előállítása .....	22
4.2	Az $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-formaldehidok előállítása .....	23
4.2.1	A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)formaldehid előállítása tiazolil és ditianil aldehid ekvivalens csoport alkalmazásával .....	23
4.2.2	Az $\alpha$ - és $\beta$ -anomer C-glikopiranozil-formaldehidok előállítása glikozil-cianidok redukzív hidrolízisével.....	24
4.3	$\beta$ -Alkiloxi eliminációk .....	29

4.3.1	Az acetil védett glikozil-cianidok védőcsoportjainak benzilcsoportra történő cseréje során bekövetkező $\beta$ -eliminációk vizsgálata.....	29
4.3.2	$\beta$ -Elimináció a glikozil-cianidok redukzív hidrolízise során .....	31
4.4	2-Amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek előállítása Strecker reakcióval .....	33
4.5	Alán-Strecker reakciók.....	36
4.5.1	Alán-Strecker reakció akirális cianid kiindulási anyagokkal .....	36
4.5.1.1	Az akirális cianidokból kiinduló alán-Strecker reakciók sztereokémiája .....	40
4.5.2	Strecker és alán-Strecker reakciók királis szubsztrátokkal: kettős aszimmetrikus indukció .....	44
4.5.2.1	Az $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok a 2-dezoxi- $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok és az 1-ciano-glikálok alán-Strecker reakciói.....	46
4.5.2.2	A 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidból kiinduló alán-Strecker reakció körülményeinek optimalizálása.....	51
4.6	A benzil védett 1-formil-D-galaktól kiindulási anyaggal végzett Strecker reakciók sztereokémiája .....	54
4.7	A Strecker és az alán-Strecker reakciók összehasonlítása .....	58
4.8	A 2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)-2-amino-acetonitrilek reakciói.....	59
4.8.1	Kísérletek C-glikozil-glicinek előállítására 2-C-glikozil-2-amino-acetonitrilekből ..	59
4.8.2	A C-glikozil-etilén-diamin és a 4-C-glikozil-imidazol származékok szintézise.....	60
5.	Összefoglalás, az eredmények hasznosításának lehetőségei .....	61
6.	Kísérleti rész .....	64
6.1	Alkalmazott műszerek, vegyszerek, analitikai módszerek.....	64
6.2	Glikozil-cianidok és aldehidek előállítása és a szintézisek során alkalmazott általános módszerek .....	65
6.3	Glikozil-cianidok előállítása .....	67
6.4	Kísérletek C-galaktózil-formaldehid előállítására galaktonolaktonból aldehid-ekvivalens csoport alkalmazásával.....	80
6.5	C-Glikozil aldehidek előállítása redukzív hidrolízissel .....	82
6.6	A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikopiranozil)acetonitrilek előállítása .....	82
6.6.1	Az aminonitrilek aldehidekből történő előállítása során alkalmazott általános módszerek.....	31
6.6.2	Az aminonitrilek cianidokból történő előállítására alkalmazott általános módszerek.....	92
6.6.3	A diaszterarányok (dr) és az egyes diasztereomerek NMR spektrumainak meghatározása kromatográfián szét nem választható diasztereomerek esetén .....	92

6.6.4	Az előállított C-glikoaminonitrilek azonosítása.....	92
6.6.5	Tiokarbamid organokatalizátorok alkalmazása a reakciók diasztereoselektivitásának növelésére .....	114
6.6.6	Az előállított C-glikoaminonitrilek reakciói .....	117
7.	Irodalomjegyzék .....	122
8.	Rövidítésjegyzék.....	122
9.	Összefoglalás .....	122
10.	Summary .....	122

## 1. Bevezetés

The novelist Hermann Sudermann met once Emil Fischer and started thanking him on his discovery of veronal: - *You know it is so efficient, I don't even have to take it, it's enough that I see it on my nightstand.*

Fischer replied: - *What a coincidence, when I have problems falling asleep, I take one of your novels. As a matter of fact, it's enough that I see one of your wonderful books on my nightstand and I immediately fall asleep!*

Az elmúlt évtizedekben a szénhidrátvegyületekkel kapcsolatos kutatás a reneszánszát éli: a királis szénatomokkal rendelkező szénhidrátszármazékokat sztereoselektív szintézisek lehetséges királis kiindulási anyagaiként<sup>1</sup>, királis templátként<sup>2,3</sup>, illetve különböző királis katalizátorok építőelemeiként is alkalmazzák.<sup>4</sup>

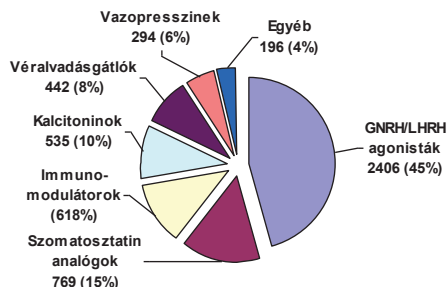
### 1.1 Szénhidrátkonjugátumok a gyógyszerkémiaiában

A glikobiológiai kutatások a szénhidrátok, a poliszacharidok, a glikopeptidek, glikofehérjék, és egyéb glikokonjugátumok életfolyamatokban betöltött szerteágazó szerepét igazolták.<sup>5</sup> Ezen eredmények felhasználása a különböző életfolyamatok természetes regulátoraihoz szerkezetükben és hatásukban hasonló molekuláknak, az úgynevezett mimetikumoknak a tervezésében és szintézisében új lehetőségeket nyitott a gyógyszerkutatás számára.

A szénhidrátrész konjugálása megváltoztathatja az aglikon eredeti fizikai kémiai (oldhatóság, töltés, viszkozitás, másodlagos és harmadlagos szerkezet) ill. farmakológiai tulajdonságait. A szénhidrátyűrű királis szénatomjaihoz kapcsolódó, meghatározott irányokban elhelyezkedő hidroxilcsoportjai nemcsak polárosabbá teszik a glikokonjugátumot, hanem különböző másodlagos kötések kialakításával képesek lehetnek specifikus receptor-antigén kölcsönhatás létrehozására, ezáltal növelhetve a konjugátum kötődésének erősségét ill. szelektivitását az aglikonhoz képest. A polaritás növelése általában nem segíti a molekulák membrántranszportját. A hidroxilcsoportokat tartalmazó szénhidrátkonjugátumok a különböző szénhidrát transzporterek<sup>6</sup> közvetítésével gyakran mégis nagyobb hatékonysággal jutnak célba mint a megfelelő aglikon<sup>7</sup>, sőt esetenként a vér-agy-gáton átjutni nem képes peptidek transzportja is megvalósítható szénhidrátkonjugátumok alkalmazásával.<sup>8</sup> A

szénhidrátok *O*- vagy *N*-glikozidos kötéssel történő kapcsolása sok esetben a hatóanyag kedvezőbb farmakológiai tulajdonságait eredményezheti.<sup>9</sup> Poliszacharid alapú nanorészecskék alkalmazásával a hatóanyag hatékony célbajuttatása valósítható meg.<sup>10-12</sup> A különböző szénhidrátkonjugátumok gyógyszerkéimiai alkalmazására számos példa létezik. Az amerikai FDA (*Food and Drug Administration*) által engedélyezett szénhidrát- és szénhidrát analóg gyógyszerhatóanyagok között<sup>13</sup> találunk antivirális szereket (Vidarabine), antibiotikumokat (Vancomycin), gombaellenes szert (Nystatin), a diabétesz betegség kezelésben alkalmazott glükózidáz inhibitorokat (Voglibose), véralvadás- ill. vérrögzépződést gátló heparin analógokat, szívműködés szabályzókat (Deslanoside) és magas vérnyomás terápiájában alkalmazott szert (Reserpine). Rákbetegségek kezelésére számos glikozilkonjugátum-típusú hatóanyag van a fejlesztés különböző stádiumában, a leukémia (Pentostatin), a máj- (Floxuridin), az emésztőrendszeri- (Capecitabin), a tüdő- (Etoposid), a mell- (Epirubicin), valamint a hasnyálmirigyrák (Gemcitabin) terápiájában.

A peptidek farmakológiai aktivitása általában alacsony toxicitással és nagy szelektivitással párosul. A peptidgyógyszerek különféle terápiás területeken 2003-ban (30féle hatóanyag) a teljes gyógyszerpiac 1,5%-át (5.3 milliárd €) tették ki (1. ábra).

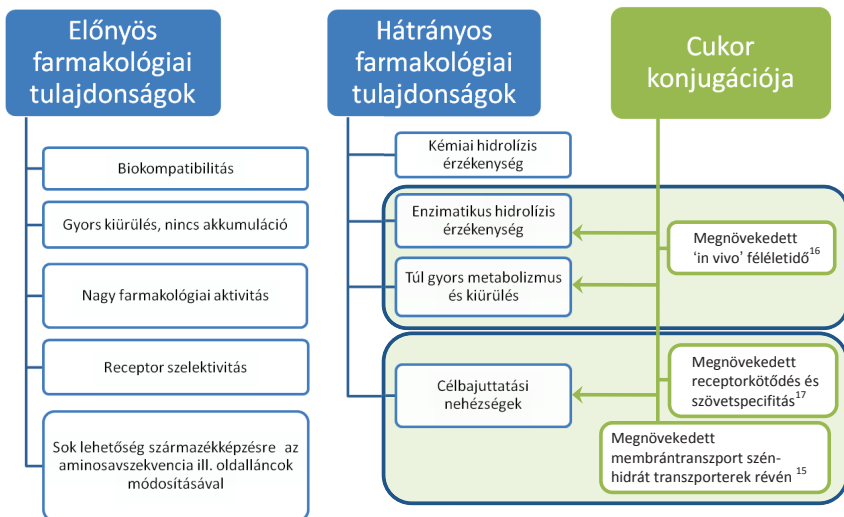


**1. ábra** Peptid gyógyszerhatóanyagok megoszlása a gyógyszerpiacon (millió €, 2003)

A peptidek a nem-peptid típusú hatóanyagokkal összehasonlítva gyorsabban ürülnek a szervezetből, nem akumulálódnak a különböző szövetekben és ritkán lépnek fel gyógyszerkölcsönhatások más hatóanyagmolekulákkal. A biológiailag aktív peptidek orális alkalmazhatóságának akadálya az *in vivo* instabilitásuk, kémiai illetve enzimatisz hidrolízissel szembeni érzékenyséigük. A peptidek hátrányos farmakológiai tulajdonságainak csökkentésére többféle módszer ismert. Az enzimatisz stabilitás növelhető többek között a

hasítási helyeken történő aminosavcserével, nem természetes aminosavak beépítésével vagy a peptidek szénhidrátokkal történő konjugálásával.

A cukrok konjugációjával (*O*- vagy *N*-glikozid konjugátumok) a kémiai és az enzimatisz hidrolízisre érzékeny peptidek esetén<sup>14</sup> jelentősen növelhető az eredeti molekula membrántranszportja<sup>15</sup>, 'in vivo' féléletideje<sup>16</sup>, valamint szelektíven befolyásolható az eredeti molekula szövetspecifikus kötődése<sup>17</sup> (2. ábra). *C*-Glikozil-konjugátumok előállításával a molekulák *in vivo* stabilitása tovább növelhető.



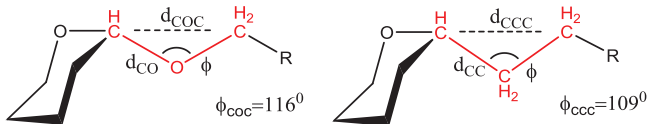
**2. ábra** A peptidek farmakológiai tulajdonságai és a szénhidrát konjugáció potenciális hatásai

## 1.2 A *C*-glikozil vegyületek szerkezete

A *C*-glikozil vegyületek ritkán fordulnak elő a természetben<sup>18</sup>, de a természetes glikozidokhoz hasonló szerkezetük illetve a kémiai és enzimatisz hidrolízissel szemben mutatott stabilitásuk miatt a glikomimetikumok jelentős családját alkotják.<sup>19</sup> Az *O*-glikozidokban lévő kisebb  $d_{CO}$  kötéstávolságot a nagyobb  $\phi_{CO}$  kötésszög kompenzálja így az interglikozidos kötéstávolság ( $d_{COC}$  ill.  $d_{CCC}$ ) ( $d \approx 2 \cdot [d \cdot \sin(\phi/2)]$ ) gyakorlatilag megegyezik (3. ábra). Ha az anomer szénatomhoz halogén vagy heteroatom kapcsolódik, akkor az anomer



effektus miatt az  $\alpha$ -anomer a termodinamikailag stabilabb a  $\beta$ -anomernél. Az anomer és exo-anomer effektusok C-glikozil vegyületek esetén nem lépnek fel.<sup>20</sup>



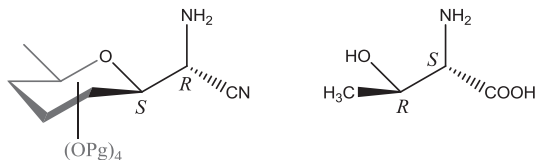
Tulajdonság	O-glikozidos kötés	C-glikozidos kötés
Kötéstávolság	d <sub>CO</sub> : 1,43 Å	d <sub>CC</sub> : 1,54 Å
Kötésszög	φ <sub>COC</sub> : 116°	φ <sub>CCC</sub> : 109°
Elektronegativitás	O: 3,51	C: 2,35
Dipólmomentum	C-O: 0,74 D	C-C: 0,30 D
rotációs energia	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub> : 2,70 kcal/mol	CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> : 2,88 kcal/mol
hidrogén-híd kötés	van	nincs
anomer effektus	van	nincs
exonanomer effektus	van	nincs
Stabilitás	enzimek, savak hasítják	Enzimek, savak nem hasítják
konformáció:	anti-periplanális	anti-periplanális

**3. ábra** Az O-glikozidok és a C-glikozil vegyületek szerkezete és fizikai-kémiai tulajdonságai

A C-glikozil vegyületek nem hidrolizálhatók, ezért elnevezésükben sem alkalmazzuk a hidrolízis-képességre tévesen utaló 'C-glikozid' kifejezést.<sup>21</sup> A szénhidrátvegyületek elnevezésében több helyen egyszerűsített neveket használtam. A kísérleti részben a különböző C-glikozil- illetve glikálvegyületek elnevezése a IUPAC ajánlások illetve irodalmi előzmények<sup>22</sup> alapján történt.

### 1.3 A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek szerkezete és lehetséges felhasználása

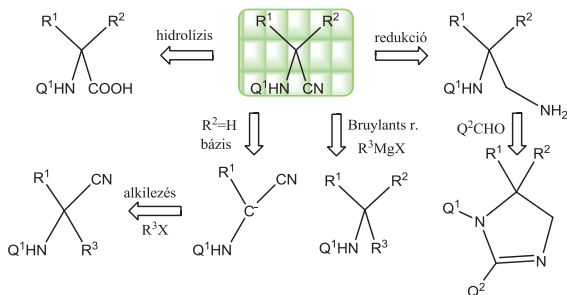
A 2-amino-2-C-(D-glikozil)acetonitrilekben a szénhidrát anomer szénatomjához  $\alpha$ -amino-acetonitril molekularészlet kapcsolódik. Hasonlóan a valin, az izoleucin és a threonin aminosavakhoz szekunder  $\beta$ -szénatomokkal rendelkeznek, a királis szénatomhoz kapcsolódó oxigénatom miatt a threonin sztereoizomerjeivel (4. ábra) mutatják a legközelebbi rokonságot. A lehetséges sztereoizomerek közül leginkább a 2-(R)-amino-2- $\beta$ -D-glikozil-acetonitrilek hasonlítanak a természetes L-threoninhoz.



2-(*R*)-Amino-2-β-D-glikopiranozil acetonitril      L-Threonin

**4. ábra** 2-(*R*)-Amino-2-β-D-glikopiranozil-acetonitril és az L-threonin szerkezeti analógiája

A threonin analóg aminonitrilekben az anomer szénatomhoz  $\alpha$ -amino-acetonitril bifunkciós molekularészlet kapcsolódik, amelyek különböző glikomimetikum szintézisek kiindulási anyagai lehetnek. A C-glikozil-alanin prekursor  $\alpha$ -aminonitrilek hidrolízise<sup>22</sup> az a C-glikozil-glicinekkel<sup>23</sup> analóg C-glikozil-alaninokat eredményezi. Az  $\alpha$ -aminonitrilek lítium alumínium-hidriddel végzett redukciója pedig a megfelelő diamin származékokat eredményezheti (5. ábra). A diaminok aldehidekkel imidazolszármazékokká alakíthatók.<sup>24</sup> A tuberkulózzal szemben alkalmazott etilén-diamin származékokhoz hasonlóan (Ethambutol, SQ109)<sup>25</sup> egyes glikozil-diaminok is hatékonyan bizonyultak a *Mycobacterium tuberculosis* kórokozóval szemben<sup>26</sup>. A 4,5-diaril-imidazolinek P2X7 receptor antagonistaként gyulladásgátló hatást mutattak.<sup>27</sup> A C-furanozil-glicin aminonitrilek 2-oxopropanal-oxim reagenssel nukleozid analóg pirimidinszármazékokká alakíthatók.<sup>28</sup>



**5. Ábra** Az  $\alpha$ -aminonitrilek lehetséges szintetikus felhasználásai

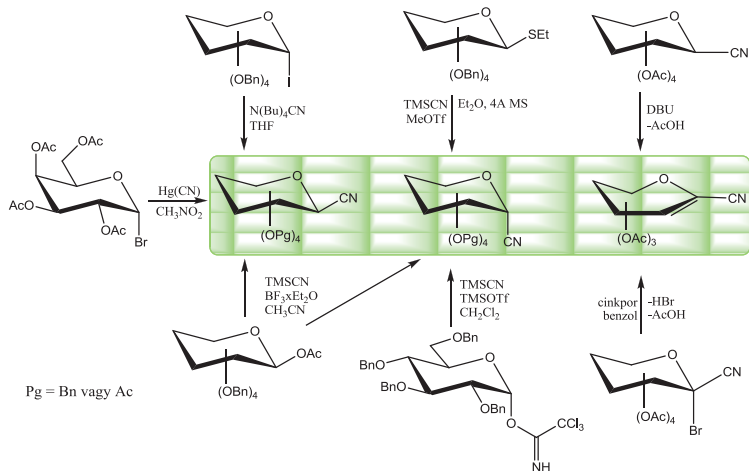
Az  $\alpha$ -helyzetben hidrogént tartalmazó alifás és aromás aminonitrilek bázis jelenlétében alkil-halogenidekkel alkilezhetők<sup>29</sup>, enyhe körülmények között nitrilvesztés közben imínium-ionná alakíthatók, ezért e vegyületek prekursoraként is használják őket (5. ábra).<sup>30</sup> Az ilyen

módon előállított iminek Grignard reagenssel alkilezhetők (Bruylants reakció), illetve amin, enamin vagy karbonil származékká alakíthatók.<sup>31</sup>

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1 A glikozil-cianidok előállítási módszerei

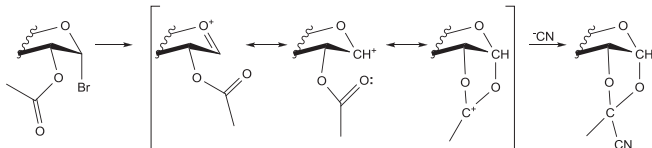
Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -kapcsolt glikozil-cianidok előállítása az irodalomban a megfelelő glikozil-halogenid (bromid, jodid), acetil, tioetil vagy triklóracetimidát származékokból történik (6. ábra). Mivel az 1-C-formil glikozidok előállítását a nitrilszármazékok DIBAL-H reagenssel végzett redukzív hidrolízisével kívántuk megvalósítani, a szénhidrát hidroxilcsoportjait éter típusú védőcsoportokkal célszerű ellátni.



6. ábra Irodalmi módszerek glikozil-cianidok előállítására

Acetobróm galaktóz és higany(II)cianid nitrometánban végrehajtott Königs-Knorr reakciójában jó hozammal (79%) képződik a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid.<sup>32</sup> A reakció sztereoselektív, az  $\alpha$ -anomer csak kis mennyiségben képződött (2,9%, dr. 27).<sup>33</sup> Glüko- és mannopiranozil-cianidokat ezzel a módszerrel nem lehet jó hozammal előállítani, mert a galaktozil-cianid előállításánál még csak elhanyagolható mértékű cianoetilidén származék képződésével járó mellékreakció itt szinte kizárólagossá válik. A

feltételezett mechanizmus szerint az említett mellékreakció során a bromid eliminációját követően glikozilium kation intermedier alakul ki (7. ábra), amelyben a 2-acetil résztvevőcsoport karbonil oxigénje gyűrűt zár az anomer szénatommal, majd a képződött aciloxónium kationra cianidion addicionálódik.<sup>34</sup>



**7. ábra** Cianoetilidén származék képződése 2-acetil résztvevő csoport közreműködésével

Az acetil résztvevő csoport benzoil védőcsoportra történő cseréjével azonban a fenti Königs-Knorr reakcióban a  $\beta$ -D-glükózil-cianid előállítható.<sup>35</sup>

A benzil védett  $\alpha$ -D-glükózil- és mannozil-jodid tetrahydrofuranban tetrabutilammónium-cianid reagenssel  $S_N2$ -reakcióban közepes hozammal (32-55%) alakul  $\beta$ -ciano származékká.<sup>36</sup> A glükóz esetén 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükált eredményező E2 eliminációs mellékreakció is lejátszódik.<sup>36</sup> A benzil védett  $\alpha$ -D-glükopiranozil-acetimidátból a *C*-nukleofil trimetilszilil-cianid reagens (TMSCN) és trimetilszilil-triflát (TMSOTf) promoter jelenlétében diklórmetánban a megfelelő  $\alpha$ -anomer cianid jó hozammal (87%) képződik.<sup>37</sup> Benzil védett  $\alpha$ -anomer glikózil-cianidok állíthatók elő a megfelelő benzil védett tioetil glikozidokból: a galaktóz és a glükóz esetén a  $\beta$ -, míg a mannóz esetén az  $\alpha$ -anomer tioglikozidokból TMSCN reagenssel MeOTf jelenlétében dietiléterben képződnek az  $\alpha$ -anomer nitrilek<sup>38</sup> közepes hozammal (68-79%) és sztereoselektivitással ( $\alpha/\beta > 3$ ). A benzil védett, anomer helyzetben acetilcsoportot tartalmazó glikopiranozidok<sup>39</sup> és tetraacetil furanozidok<sup>40</sup> TMSCN reagenssel  $BF_3 \cdot Et_2O$  Lewis sav jelenlétében acetonitril illetve nitrometán oldószerben a megfelelő glikózil-cianidok anomerelegyeit eredményezték.

Az acetil védett  $\beta$ -glikopiranozil-nitrometán származékokból jó hozammal (65-80%) állíthatók elő a megfelelő  $\beta$ -cianidok foszfortriklorid reagenssel piridin oldószerben.<sup>41</sup> Acetil védett 1-ciano-D-glükál állítható elő tetraacetil-D-glüko-<sup>42</sup> illetve tetraacetil-D-mannopiranozil-cianidokból<sup>43</sup> DBU-val által kiváltott ecetsav-eliminációval. Az acetil védett 1-ciano-D-glikálok 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-bromo-D-glikopiranozil-cianidokból is előállíthatók hidrogén-bromid eliminációjával, az E2 reakcióban cinkpor, réz(II)-szulfát és

nátrium-acetát jelenlétében ecetsav-víz elegyben képződnek a D-glikál-cianidok a D-glükóz-, a D-galaktóz- és a D-mannózszármazékok esetén is 62-78% hozammal.<sup>44</sup>

Az acetil védett cianidokból a védőcsoportok Zemplén módszerrel történő eltávolításával, a képződött glikozil-cianidok benzilezésével képezhetők a DIBAL-H reagenssel szemben stabil benzil védőcsoportokkal ellátott glikozil-cianidok.

## **2.2 A C-glikozil-formaldehidek előállítási módszerei**

A megfelelően védett C-glikozil-aldehidek az irodalom szerint alkalmas kiindulási anyagok különböző C-glikoaminosavak és glikoaminosav mimetikumok előállítására.<sup>45,46</sup> A C-glikozil-formaldehidek irodalomban szereplő szintézismódszerei három csoportra oszthatók. A formilcsoport kiépítése a megfelelően védett szénhidrát laktonra történő valamely aldehid ekvivalens csoport nukleofil addíciójával és az aldehid funkció regenerálásával. A különböző C-glikozilvegyületek oxidációjával, nitrilek redukzív hidrolízisével történik.

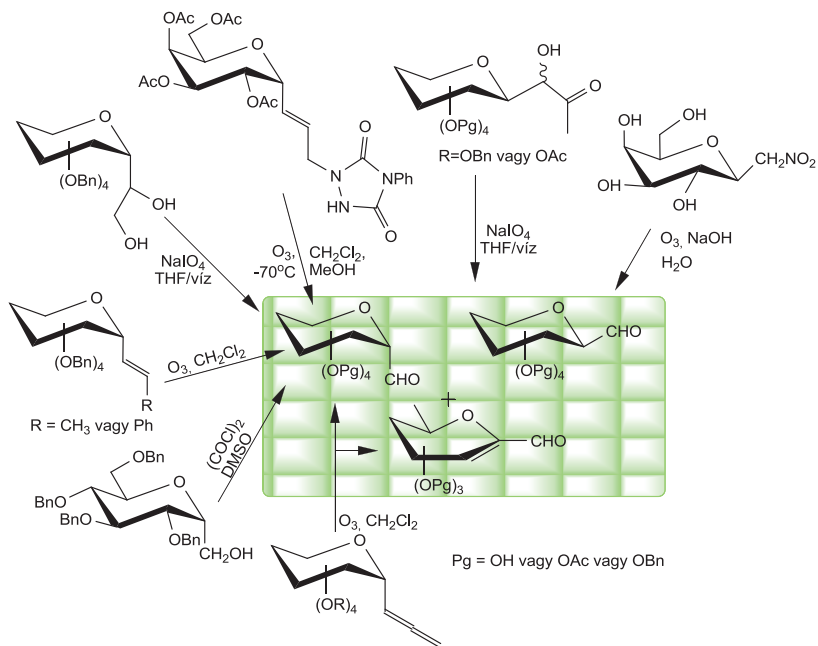
### **2.2.1 A C-glikozil-formaldehidek előállítása aldehid ekvivalens csoport alkalmazásával**

A formilcsoport bevitele történhet „umpolung” technika alkalmazásával<sup>47</sup>: egy megfelelő cukor laktonra<sup>48</sup> történő aldehid ekvivalens csoport, például tiazolil<sup>49</sup>, benzitiazolil<sup>50</sup> bisz-(metiltio)-metil<sup>51</sup> vagy ditianil csoport<sup>52</sup> beépítésével, majd különböző funkciós csoport átalakítások után az aldehid regenerálásával. A tiazolil aldehid ekvivalens csoportot alkalmazó eljárás magában foglalja a 2-lítium-tiazol addícióját a glikonolaktakra. A képződő ketol származék acetilezése után trimetilszililtriflát promoterral végzett trietilszilános redukcióval történik az acetilcsoport eltávolítása. Ez utóbbi reakció a tiazolil C-glikozid 1:1 arányú  $\alpha/\beta$  anomerkeverékét eredményezi. A tisztított anomerekből egy edényben végrehajtott reakcióban először metil trifláttal N-metil-tiazólium-sót, majd nátriumborohidrides redukció után a tiazolidin származékot, végül higany(II)- vagy réz(II)-klorid sóval katalizált hidrolízissel a formil származékot állítottak elő. Az eljárás során 52-65%-os hozam érhető el a megfelelő laktonból. A benzil védett glükóz esetén nem állítható elő tisztán az  $\alpha$ -anomer. Bednarski féle epimerizációval (10% trietilamin, i-PrOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 arányú elegyében)<sup>53</sup> az  $\alpha$ -anomer aldehidekből a termodinamikailag stabilabb  $\beta$ -anomerek ( $\alpha/\beta = 1:20$ ) nyerhetők. A

glikozil-formaldehidek bázis hatására történő epimerizációja ronthatja a sztereoselektív szintézisek hatékonyságát. A képződött aldehidek a hidrátjaikkal együtt vannak jelen a reakcióelegyen.<sup>49</sup>

### 2.2.2 A C-glikozil-formaldehidek előállítása oxidációs reakciókban

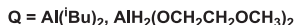
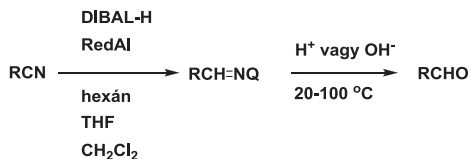
Az anomer helyzetű formilcsoport aldehid prekursor funkciós csoportok oxidációs reakcióival is kialakítható. A C-glikozil-allén<sup>53,54</sup>, prop-1-én<sup>55</sup>, sztirol<sup>51,56-58</sup>, nitrometán<sup>59</sup> és az 1-allil-4-fenil-1,2,4-triazolidin-3,5-dion<sup>60</sup> származékok ózonolízise a megfelelő 1-C-glikozil-formaldehideket közepes hozammal (41-75%) szolgáltatja (8. ábra). Az erősen oxidatív körülmények hatására azonban a karbonsav melléktermék is megjelenhet<sup>59</sup>, illetve az –OH védőcsoportok is átalakulhatnak. A benzil védőcsoport benzoáttá alakulása ismert az irodalomban<sup>49</sup>, ezért oxidációs módszerek benzil védett származékokkal csak korlátozottan alkalmazhatók. A benzil védett  $\alpha$ -glükopiranozil-etilénlikol<sup>61</sup> vagy a különböző szilil-enoléterekből képzett glikopiranozil- $\alpha$ -hidroxi-propanon származékok<sup>62</sup> nátrium-perjodáttal végzett oxidációja, ill. a benzil védett  $\alpha$ -D-glükopiranozil-metanol Swern oxidációja<sup>63</sup> szintén a megfelelő aldehidet eredményezi 80% körüli hozammal.



8. ábra 1-C-formil-glikozil vegyületek előállítása oxidatív eljárásokkal

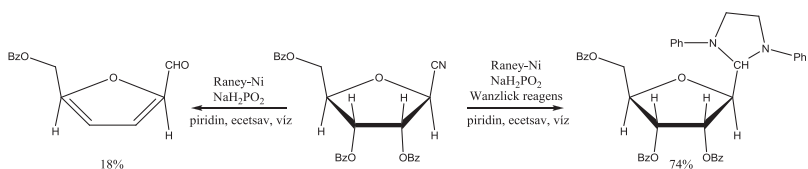
### 2.2.3 A C-glikozil-formaldehidek előállítása redukzív hidrolízissel

Az alifás és aromás cianovegyületek redukzív hidrolízissel aldimin köztiterméken keresztül aldehidekké alakíthatók<sup>64</sup> különböző komplex alumínium hidridek, például diizobutil-alumínium-hidrid (DIBAL-H) vagy nátrium-bisz-metoxietoxi-alumínium hidrid (Red-Al) reagenssel történő redukcióban képződő iminek savas vagy lúgos hidrolízisével<sup>65</sup> (9. ábra). A reakció redukálószer felesleg használata esetén aminokat eredményezhet.



## 9. ábra Alifás és aromás nitrilek redukzív hidrolizise

Míg az aromás és alifás nitrilek aldehiddé alakítására számos általános módszer<sup>66-68</sup> ismert, a glikozil-aldehidek nitrilekből történő előállítására azonban csak néhány furanozil-<sup>69,70</sup> és piranozil-cianidból<sup>71</sup> kiinduló szintézis szerepel az irodalomban. Albrecht és munkatársai 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranozil-cianidból nátrium-hipofoszfít és Raney-nikkel reagensek jelenlétében vizes piridin-ecetsav oldószerben N,N'-difenil-etiléndiamin (Wanzlick reagens) segítségével a képződő aldehidet kristályos 1,3-difenil-imidazolidin származékként jó hozammal (74%) izolálták<sup>70</sup> (10. ábra).



## 10. ábra $\beta$ -D-ribofuranozil-cianid redukzív hidrolizise

Wanzlick reagens nélkül a reakció telítetlen furánaldehidet eredményez, a szabad glikofuranozil-aldehid bomlékony, szobahőmérsékleten kloroformban 2 óra alatt jelentős mértékben bomlik, de nitrogén atmoszférában -20 °C-on napokig eltartható. Hasonló körülmények között az acetil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidból a megfelelő 1,3-difenil-imidazolidin származék előállítható, de az aldehid regenerálása alacsony hozammal valósítható meg.

Lítium-alumínium-hidrid reagenst alkalmazó redukzív hidrolízissel a tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianidból egy spanyol kutatócsoport<sup>39</sup> a megfelelő formilszármazékot próbálta előállítani, a publikált <sup>1</sup>H NMR adatok azonban szignifikánsan eltérnek az erre a vegyületre más helyen publikált<sup>49</sup> adatoktól, a szerzők feltehetően feltehetően a benziloxi-eliminációval képződött D-glükál aldehidet állították elő.

A D-glikozil-cianidokból C-glikozil-aldehideket DIBAL-H illetve REDAL reagensekkel eddig nem állítottak elő. Az alkil-cianidok DIBAL-H reagenssel végzett redukciójában első lépésben aldimin alánok képződnek.<sup>72</sup> A hidrolízis savas és bázikus körülmények között is végrehajtható, a hidrolízis során a diizobutil-alumínium-amid mellett a megfelelő aldehidek



képződnek, melyek a belőlük egyensúlyi reakcióban képződő aldehid-hidrátokkal együtt lehetnek jelen a reakcióelegyen.

Az 1-formil-D-glikálok közvetlenül is előállíthatók a fenilszulfonil-, vagy fenilszulfonil-D-glikálok erős bázis jelenlétében végzett formilezésével.<sup>69</sup>

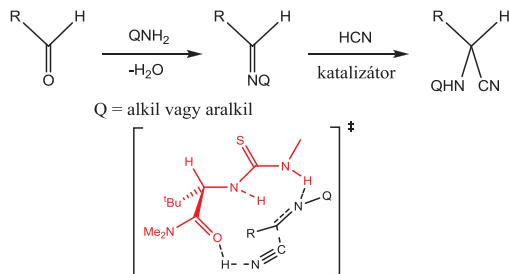
### 2.3 C-2 Alkiloxi eliminációk

A C-glikozil-aldehidek az anomer szénatomon lévő savas hidrogén és a C-2 alkiloxi szubsztituens eliminációjával 1-formil-D-glikál származékokká alakulhatnak. A különböző  $\beta$ -acetoxi<sup>73</sup> és  $\beta$ -alkiloxi karbonilvegyületek<sup>74</sup> bázis hatására végbemenő  $\beta$ -eliminációi az irodalomban már vizsgált folyamatok. A 4-acetoxi-2-butanon (illetve jó távozcsoportok) esetében a karbanion képződésének sebessége, míg a 4-metoxi-2-butanon (illetve rossz távozcsoportok) esetében a karbanion alkilát-anionvesztése lehet az elimináció sebességmeghatározó lépése. A különböző glikozilvegyületek  $\beta$ -eliminációit tehát az  $\alpha$ -helyzetű metincsoport CH-savassága és a  $\beta$ -helyzetben lévő OH védőcsoport távozcsoport sajátsága határozhatja meg. Az irodalomban az anomer helyzetben formil-<sup>70</sup>, karboxil-<sup>75</sup>, nitril-<sup>76</sup>, dietilfoszfonil-<sup>77</sup>, benzotiazol-<sup>50</sup>, tetrazol<sup>43</sup> vagy nitrocsoportot<sup>78</sup> tartalmazó glikopiranozil vegyületek C-2 alkiloxi eliminációja ismert. Az eliminációk többsége bázis jelenlétében (DBU, piridin) játszódott le. Minél erősebb CH-sav a glikozilvegyület, annál gyengébb bázis szükséges a proton eltávolításához, illetve annál stabilabb a belőle képződött karbanion. A karbaniont főként a gyűrűs oxigén és az anomer helyzetben lévő, a töltés konjugációt elősegítő szubsztituensek stabilizálhatják. A  $\beta$ -elimináció sebességét a karbanion stabilitása és a  $\beta$ -helyzetben lévő szubsztituens távozó csoport jellege határozza meg<sup>79</sup> ( $\text{OSO}_2\text{R} > \text{OCOR} > \text{OR} > \text{OH} > \text{O}^- > \text{H}$ ).

Az elimináció nem csak bázis jelenlétében mehet végbe, az eliminációt az acetil védett  $\beta$ -D-glükózil-aldehid ecetsav-tetrahidrofurán elegyen végzett nátrium-borohidrides redukciója során is észlelték.<sup>60</sup> A C-glikozil-aldehidek tárolás vagy szilikagél-kromatográfia közben is bomlanak.<sup>49</sup> A glikozil-aldehidek esetében a távozó alkiloxicsoport és a hidrogén transz-diaxiális helyzetének az eliminációt segítő szerepét írták le.<sup>45</sup>

### 2.4 Sztereoszelektív Strecker reakciók

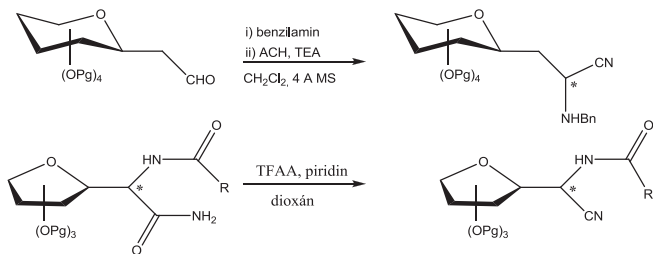
A különböző  $\alpha$ -aminonitrilek előállítása legtöbbször aldehidekből vagy ketonokból háromkomponensű Strecker reakcióval<sup>80</sup> vagy a megfelelő iminekből hidrogén-cianid addíciójával<sup>81</sup> történik. A Strecker szintézis iparilag is alkalmazott reakció aminosavak, például az L-valin ipari előállításában<sup>82</sup>, de a sztereoselektív szintézisek többségében az aldehidek helyett frissen izolált iminekből indulnak ki. A cianid nukleofil addíció sztereoselektivitását az iminképzésben részt vevő királis aminnal<sup>83</sup> vagy a hozzáadott organo-<sup>84-86</sup>, illetve fémorganikus katalizátorokkal<sup>87</sup> befolyásolják. A királis aminok előnye, hogy a képződött iminek részeként a prokirális centrumhoz kovalensen kötődve tudják kifejteni sztereoselektív hatásukat a nukleofil addíció során, és védőcsoportként szerepelhetnek a további szintetikus lépések folyamán. Széleskörűen alkalmazott királis segédanyagokkal az (*S*)- illetve az (*R*)-1-feniletilaminokkal akirális aldehyd kiindulási anyagok esetén mind az *R*- mind az *S*-konfigurációjú aminonitril származékok előállíthatók. Ezek az aminok a képződött új sztereocentrum abszolút konfigurációjának meghatározását is segítik: A képződő diasztereomer párban az új sztereocentrumon<sup>22,89</sup> lévő anizokron protonok a konfigurációra jellemző <sup>1</sup>H NMR eltolódást mutatnak. A pivaloil védett  $\beta$ -D-galaktozilamin szintén alkalmazható királis amin reagensként, az oldószer polaritásával irányítható módon az *R*- vagy az *S*-konfigurációjú aminonitril képződését segítheti elő a Strecker reakcióban.<sup>2</sup> A királis amin reagens hátránya, hogy legalább moláris ekvivalens mennyiségben kell alkalmazni őket a szintézis során. Ezzel szemben az organo- illetve fémorganikus katalizátorok már 2-15 mólszázalék mennyiségben is kitűnő enantioszelektivitást eredményezhetnek. A katalizátorok többségének ipari méretű használatát korlátozza a nagy molekulatömegük (sokszor a reagensekkel azonos tömegű katalizátor szükséges), a magas árak és a visszanyerés nehézségei. Egyes királis tiokarbamid származékok az elektrofil aldiminek aktiválásával sztereoselektív módon katalizálnak számos szén-szén kötés kiépülésével járó reakciót.<sup>90</sup> A Strecker reakciókban alkalmazott tiokarbamid katalizátorok elősegítik a proton transzfert a hidrogén-cianid és az imin között (11. ábra), a képződő imínium és cianid ion pár egy királis komplexet képezve másodlagos kötésekkel kapcsolódik a katalizátorhoz, a királis komplex bomlásával járó sztereoselektív nukleofil addíció eredményezi a reakció magas enantioszelektivitását.<sup>84</sup>



**11. ábra** A Jacobsen és munkatársai<sup>84</sup> által kifejlesztett tiokarbamid katalizátor működésének valószínűsített mechanizmusa

#### 2.4.1 A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek előállítása

A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikopiranozil)acetonitrilek előállítására nincs irodalmi példa. A szerin-analóg 2-amino-3-C-( $\alpha$ -D-glikopiranozil)propionitrileket a megfelelő aldehidekből Strecker reakcióban állították elő a (*S*)-1-feniletilamin és aceton-ciánhidrin reagensek alkalmazásával (12. ábra).<sup>22</sup> A 2-amido-2-C-(D-glikofuranozil)acetonitril származékokat a megfelelő  $\alpha$ -aminosav-amid származékokból trifloureccsav-anhidrid és piridin elegyével kiváltott vízeliminációval állítottak elő.<sup>91</sup>



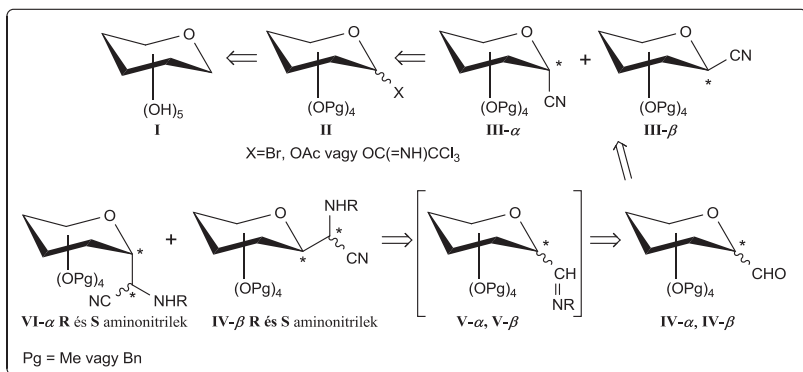
**12. ábra** C-glikozil-aminosav analógok előállítása

### 3. Célkitűzések

Az MTA Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézetében végzett kutatásokhoz csatlakozva irodalomban nem ismert 2-amino-2-D-glikozil-acetonitrilek sztereoszелеktív szintézisére alkalmazható módszer kidolgozásában vettem részt. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -kapcsolt D-glükózil-, D-galaktozil- és D-mannozil-cianid kiindulási anyagokból (**I**) benzil illetve metil védett cukrok  $\alpha$ - és  $\beta$ -kapcsolt  $\alpha$ -aminonitril származékainak (**VI- $\alpha$**  és **VI- $\beta$** ) előállítását tűztem ki célul (13. ábra).

A benzil vagy metil védett C-glikoaminonitrilek retroszintetikus analizisében az  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -C-glikoaminonitril diasztereomerekből kiindulva funkcióscsoport átalakítással konvergens szintézisben a megfelelő anomer C-glikozil-aldehid szintonok nyerhetők, újabb funkciós csoport átalakítás pedig a glikozil-cianid szintonokat eredményezheti. A benzil védett glikozil-cianidok sztereoszелеktív szintézise az irodalomban ismert. A metil védett glikozil-cianidokon diszkonnekciót végrehajtva az anomer szénatom és a cianid között, hidrogén-cianid mellett az irodalomban ismert metil védett 1-O-acetil szintonokat kapjuk.

Szintetikus megközelítésben a glikozil-cianidokból kiindulva diizobutil-alumínium-hidrid reagenst alkalmazó redukzív hidrolízissel terveztem előállítani az 1-C-glikozil-formaldehid származékokat (**IV- $\alpha$**  és **IV- $\beta$** ). Ez a módszer a cukor aldehidek előállítására nem ismert az irodalomban. A **IV- $\alpha$**  és **IV- $\beta$**  aldehidekből Strecker reakcióban, az imin intermedierek (**V- $\alpha$**  és **V- $\beta$** ) izolálása nélkül terveztem a **VI- $\alpha$**  és **VI- $\beta$**  aminonitril diasztereomer párok aszimmetrikus szintézisét. A szintézis során két kiralitáscentrum sztereoszелеktív kiépítését kell megvalósítani; az anomer szénatomon végbemenő nukleofil addíció  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomer glikozil-cianidokat (**III- $\alpha$**  és **III- $\beta$** ), az 1-C-formil glikozil származékokból kiinduló Strecker reakció pedig az *R* és *S* diasztereomer **VI- $\alpha$**  és **VI- $\beta$**  aminonitrileket eredményezi. A Strecker reakciók sztereokémiájának vizsgálata az alkalmazott reakciókörülmények, reagensek és katalizátorok függvényében, illetve a keletkezett, irodalomban eddig nem leírt termékek karakterizálása szintén a tervezett munka részét képezték.



**13. ábra** 2-amino-2-D-glikozil-acetonitrilek retroszintetikus analízise

Az új sztereocentrumok konfigurációjának felderítését röntgendiffrakció és különböző NMR technikák és királis segédanyagok együttes alkalmazásával terveztem megvalósítani. Célkitűzéseim között szerepelt a különböző D-glüko-, D-galakto- és D-mannopiranozil vegyületek a Strecker reakció sztereoselektivitását meghatározó aszimmetrikus indukciójának összehasonlító vizsgálata. A C-glikozilmetilén-imin közti termékeken keresztül lejártszó nukleofil addíciók sztereokémiáját az irodalomban eddig nem vizsgálták.

A kísérletek során az előállított aminonitrilek reakciókészségének vizsgálatát is terveztem. Hidrolízissel C-glikoaminosavakat, redukcióval és az azt követő kondenzációval a megfelelő 1,2-diamin- illetve 1,3-imidazolin származékokat kívántam előállítani. A C-glikoaminonitrilek peptidhez kapcsolása illetve biológiai alkalmazhatóságának vizsgálata a csoport jövőbeni kutatási tervei között szerepel.

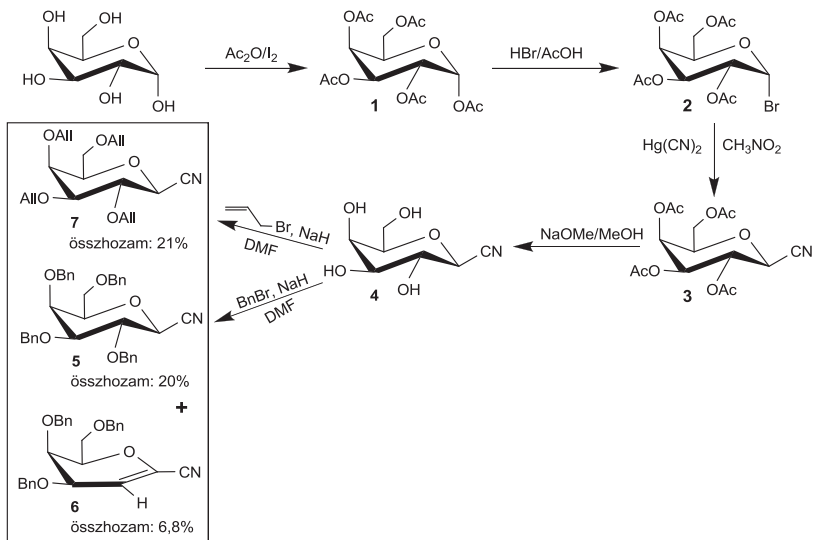
## 4. Kísérleti eredmények és értékelésük

### 4.1 A redukzív hidrolízis kiindulási anyagainak előállítása: Benzil illetve metil védőcsoporttal ellátott $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok szintézise

C-Glikozil-formaldehidek megfelelő nitrilekből redukzív hidrolízissel történő előállításához a szénhidrát hidroxilcsoportjait a komplex alumínium hidridekkel szemben stabil védőcsoportokkal kell ellátni. Az észter típusú védőcsoportok az alumínium hidridekkel reagálhatnak<sup>92</sup>, míg az éter védőcsoportok a hidrid reagensekkel szemben ellenállóak. Az éter típusú védőcsoporttal ellátott szénhidrátszármazékok a bázis jelenlétében végbemenő  $\beta$ -eliminációval szemben is ellenállóbbak az észter védett származékoknál<sup>79</sup>. A benzil védőcsoporttal ellátott cukrokat Boc-benzil stratégiával előállított peptidekhez kapcsolva a cukor védőcsoportjainak eltávolítása nem igényel külön lépést, ezért elsősorban benzil védett cukrokkal dolgoztam. A különböző benzil védett  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomer D-glikozil-cianidok preparatív méretben szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával nem minden választható szét, ezért szintézisüket sztereoselektív módon kellett megvalósítani. A redukzív hidrolízis során képződő aldehidek  $\beta$ -alkiloxi eliminációjának tanulmányozásához és a Strecker reakció vizsgálatához metil védett cukor cianidokat is előállítottam. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomer metil védett D-glükózil-, D-galaktozil- és D-mannozil-cianidok kromatográfiásan szétválaszthatónak bizonyultak, így az egyes anomerek szintézise jóval egyszerűbben elvégezhető.

#### 4.1.1 A benzil és az allil védett $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid és a benzil védett 1-ciano-D-galaktól előállítása

A tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid előállításához a kristályos  $\alpha$ -D-galaktóz-peracetátból (1) indultam ki, melyet  $\alpha$ -D-galaktózból ecetsavanhidrid és katalitikus mennyiségű jódd jelenlétében (62%) állítottam elő<sup>93</sup> (14. ábra). Az 1 peracetáttól hidrogénbromid ecetsavas oldatával szobahőmérsékleten jó hozammal (85%) nyerhető a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil-bromid<sup>94</sup> (2). A 2 bromidból higany(II)-cianid reagenssel Königs-Knorr reakcióban sztereoselektíven és elfogadható hozammal (68%) állítható elő a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (3).<sup>32,33</sup>

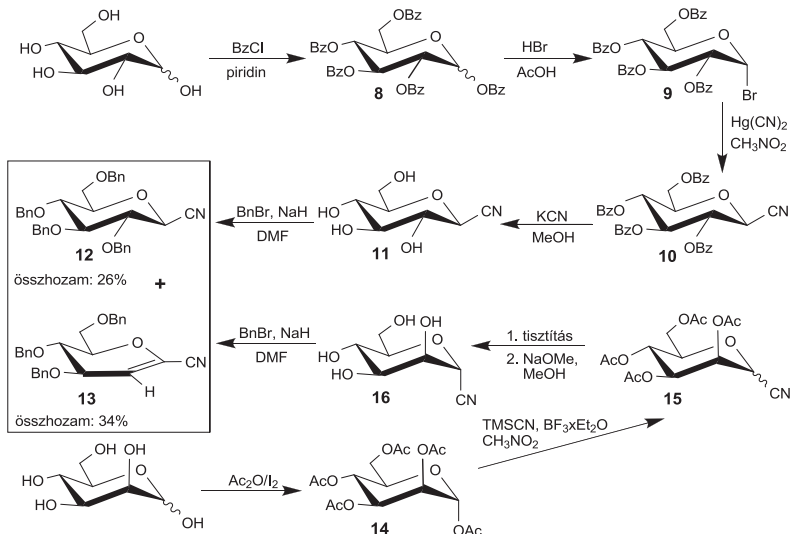


**14. ábra** A benzil és az allil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidok és a benzil védett 1-ciano-D-galakttól szintézise

A **3** cianid metanolos közegben katalitikus mennyiségű (0.05 ekv.) nátrium-metiláttal (Zemplén-módszer) 0 °C-on jó hozammal (95%) dezacetilezhető. A reakció néhány óra alatt lejártszódik, az elegyben ezután a metil-imidát származék mennyisége növekedik, mely a metilát anion cianocsoportra történő nukleofil addíciójában képződik. Szobahőmérsékleten az imidát származék képződése miatt a dezacetilezés szelektíven nem végezhető el.<sup>76</sup> A dezacetilezés során glikál termék képződését nem tapasztaltam. A keletkező  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidot (**4**) benzil-bromid és nátrium-hidrid reagensek jelenlétében benzilezve oszlopkromatográfiás tisztítás után nyertem a kristályos 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidot (**5**). A benzilezés során a 2-benziloxi elimináció is lejártszódott, mely során az 1-ciano-3,4,6-tri-O-benzil-D-galakttól (**6**) melléktermék képződött (5-20%). A glikál termék képződésének kedvezett a nátrium hidrid mennyiségének növelése, illetve a benzil bromid reagens adagolása során a reakcióelegy hűtésének megszüntetése. A  $\beta$ -D-galaktozil-cianid hasonló körülmények között allyl bromid és nátrium-hidrid reagensek jelenlétében végzett allilezése a 2,3,4,6-tetra-O-allyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidot (**7**) eredményezte.

#### 4.1.2 A benzil védett $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid és 1-ciano-D-glükál előállítása

A  $\beta$ -D-glükózil-cianidok előállítása a korábban részletezett (7. ábra) cianoetilidén származék képződésével járó mellékreakció<sup>33</sup> miatt acetyl helyett benzoil védőcsoport alkalmazásával történt. (A cianoetilidén származék képződését a glükózegységet tartalmazó megfelelő acetyl védett laktózszármazék Königs-Knorr reakciójában is tapasztaltam.) Az  $\alpha$ -D-glükózt benzoil-kloriddal piridinben perbenzoileztem<sup>95</sup>, majd a kristályosítással izolált pentabenzoil-glükózt (8) hidrogén-bromid jégecetes oldatában 87%-os hozammal 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-bromiddá (9) alakítottam<sup>95</sup> (15. ábra). Nitrometánban higany(II)-cianid reagenssel Königs-Knorr reakcióban jó hozammal (74%) képződik a benzoilezett glükózil-cianid (10). A védőcsoportok eltávolítása KCN metanolos oldatában történt<sup>96</sup> (80%) hosszabb reakcióidő esetén a Zemplén módszer alkalmazásánál tapasztalt módon itt is észlelhető a metil-imidát származék képződése, valamint a 2-benzoiloxi elimináció. A  $\beta$ -D-glükózil-cianid (11) benzilezése a várt 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid (12, 52%) mellett a  $\beta$ -D-galaktozil-cianid benzilezési reakciójához hasonlóan (14. ábra) az 1-ciano-3,4,6-tri-*O*-benzil-glükált (13, 7-12%) eredményezi.



**15. ábra** A benzil védett  $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid és 1-ciano-glükál szintézise

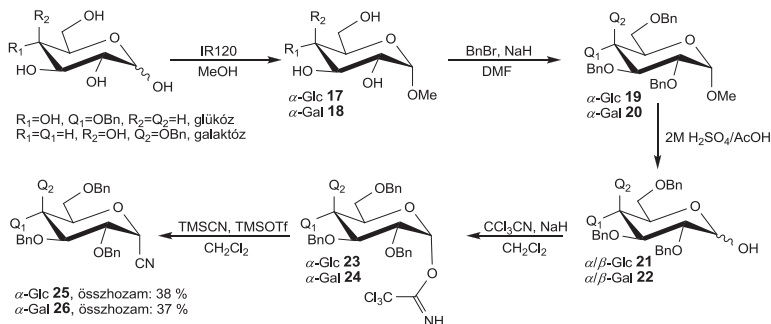


A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid (**15**) kvantitatív dezacetilezésével nyert  $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid (**16**) benzilezése kizárólagosan a **13** glükál származék képződéséhez vezetett 84%-os hozammal (15. ábra). Ezt az irodalomból nem ismert reakciót használtam fel a **13** cianid előállításához. A **15**  $\alpha/\beta$ -cianidokat mannóz peracetátból (**14**) kiindulva nitrometánban TMSCN reagenssel bórt trifluorid éterát jelenlétében állítottam elő (47%). A D-mannóz peracetilezése jód és ecetsavanhidrid keverékében főleg a **14**  $\alpha$ -anomert (86%) eredményezte.

#### 4.1.3 A benzil védett $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianid és $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianid előállítása

A cianocsoport bevitele az acetyl védett glükózszármazékok esetén cianoetilidén származék képződéséhez vezetett mind a Königs-Knorr reakcióban (7. ábra), mind az acetyl védett glükóz  $\alpha$ -triklór-acetimidát származékának TMSCN reagenssel végzett nukleofil szubsztitúciós reakciójában. A  $\beta$ -glükózil-cianidok benzilezése során pedig 1-ciano-3,4,6-tri-*O*-benzil-glikál (**6**, **13**) melléktermékek képződtek. A cianoetilidén és a glikál származékok képződésének elkerülésére a cianocsoport bevitelét az előzőleg benzilezett szubsztráton valósítottam meg.

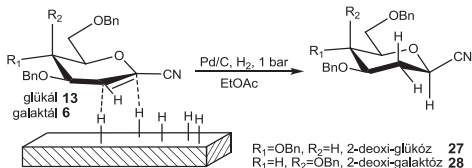
A D-glükóz és a D-galaktoz metanolban IR120 gyanta jelenlétében refluxoltatva jó hozammal a megfelelő  $\alpha$ -D-metilglükózidá<sup>97</sup> alakítható (**17**, 90%; **18**, 92%) (16. ábra). A benzilezést követően képződött 1-*O*-metil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glikopiranozidok (**19**, 85%; **20**, 84%) anomer metilcsoportjának hidrolizise 4N kénsav és ecetsav elegyében közepes hozammal (70% és 75%) végezhető.<sup>98</sup> A tetrabenzil-glikopiranozidok anomerelegeiből (**21**, **22**) triklór-acetonitril és nátrium-hidrid reagenssel nitrometánban képezhetők (87% és 85%) az  $\alpha$ -acetimidát származékok<sup>99</sup> (**23**, 87%; **24**, 85%), amelyek TMSCN reagenssel TMSOTf promotor jelenlétében a megfelelő  $\alpha$ -anomer cianidokká alakíthatók (81% és 75%).<sup>37</sup>



16. ábra A benzil védett  $\alpha$ -D-glüko- és  $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianidok szintézise

#### 4.1.4 A 2-dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glüko- és galaktopiranozil-cianid előállítása

A benzil védett 2-dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil- (**27**) és galaktopiranozil-cianidokat (**28**) a megfelelő 1-ciano-glikál vegyületek (**13** és **6**) atmoszférikus nyomású hidrogénezéssel palládium-csoszén katalizátor (10%-os Pd/C) jelenlétében állítottam elő (17. ábra). A katalizátor mennyisége meghatározó volt a reakció kemoszelektivitása szempontjából, 5% palládium jelenlétében gyors reakcióban mind a kettőskötés, mind a nitrilcsoport redukálódott. A reakció 1% palládium jelenlétében jóval lassabb, de elfogadható hozammal (**27**, 53%, **28**, 52%) eredményezte a kívánt 2-dezoxi-cianidokat. A reakció meglepetésre mindkét glikál esetében kizárólag a  $\beta$ -anomer terméket eredményezte. A kemoszelektív redukció a 2,3-didezoxi piranózok előállításában sikerrel alkalmazott o-nitrobenzolszulfonil-hidrazid diimid prekursor<sup>100</sup> felhasználásával nem játszódott le, feltehetően az 1-ciano-glikálok kettőskötésének diimid redukciót gátló<sup>101</sup> poláros jellege miatt.

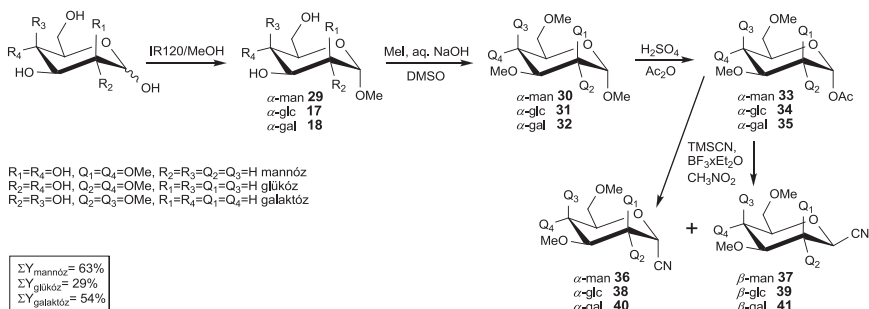


17. ábra A 2-dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükozil- és galaktoszil-cianid szintézise

A nem szubsztituált ciklohexén esetében az elektrofil addíció a gyűrűn mindkét irányból egyforma valószínűséggel következhet be.<sup>102</sup> A 1-ciano-glikál nagyfokú  $\alpha$ -oldali szelektivitását (dr. > 10) az irodalomban a glikálok epoxidálási reakcióiban tapasztalták.<sup>103</sup>

#### 4.1.5 Metil védett $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok előállítása

A metil védett  $\alpha$ - és  $\beta$ -manno-(**36** és **37**), glüko-(**38** és **39**) és galaktopiranozil-cianidok (**40** és **41**) előállítása D-mannóz, D-glükóz és D-galaktóz kiindulási anyagokból történt. A D-mannóz permetilezése egy lépésben alacsony hozammal eredményezte a permetil D-mannóz anomerelegyet, ezért a metilezést minden szénhidrát esetén két lépésben végeztem (18. ábra). Első lépésben az anomer hidroxilcsoport metilezését IR120 erősen savas kationcserélő gyanta segítségével metanolban végeztem (**29**, 97%; **17**, 90%; **18**, 92%), ezt követően metiljodiddal 50% vizes nátrium-hidroxid és dimetilszulfid elegyében<sup>104</sup> a nem anomer helyzetű hidroxilcsoportokat metileztem (**30**, 79%; **31**, 75%; **32**, 97%). Az  $\alpha$ -anomer metilcsoport ecetsavanhidrid és tömény kénsav (50:1) keverékében  $\alpha$ -acetilcsoportra cserélhető (**33**, 88%; **34**, 76%; **35**, 87%).<sup>105</sup> A keletkezett 1-O-acetil származékok bórt trifluorid dietil éterát jelenlétében TMSCN reagenssel végzett nukleofil szubsztitúcióval  $\alpha/\beta$  anomer cianidokká alakíthatók (**36**, 60%; **37**, 33%; **38**, 33%; **39**, 24%; **40**, 28%; **41**, 41%).<sup>106</sup>



18. ábra Metil védett  $\alpha$ - és  $\beta$ -glikopiranozil-cianidok szintézise

A cianidképzési reakciók az  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomerek 1:1 arányú elegyét eredményezték de anomerek kromatográfiásan elválaszthatók, így nincs szükség a benzilezett származékoknál leírt bonyolultabb sztereoselektív szintézisre.

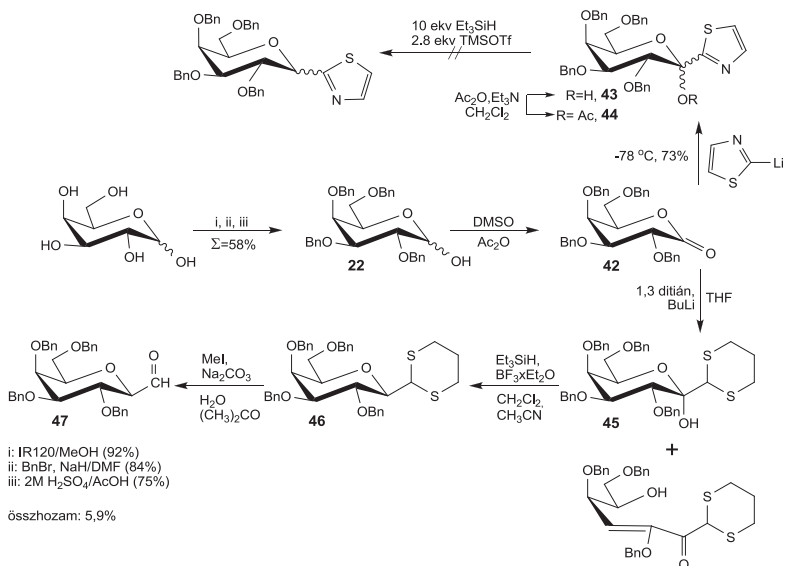
## 4.2 Az $\alpha$ - és $\beta$ -glikopiranozil-formaldehidek előállítás

### 4.2.1 A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -galaktopiranozil)formaldehid előállítása tiazolil és ditianil aldehid ekvivalens csoport alkalmazásával

A benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-aldehydet 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-galaktanolaktonból az irodalomban ismert módon tiazolil<sup>49</sup> és ditianil<sup>52</sup> aldehid ekvivalens csoportok segítségével is megkísérlem előállítani.

A korábban vázolt szintézisúton D-(+)-galaktózból 58%-os bruttó hozammal **22** 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ / $\beta$ -D-galaktopiranoz anomerelegy állítható elő (16. ábra). Moffatt oxidációt alkalmazva<sup>107</sup> dimetilszulfoxid és ecetsavanhidrid keverékében közepes hozammal (62%) képződött a megfelelő laktonszármazék (**42**) (19. ábra). A 2-bróm tiazol és az *n*-butil-lítium reakciójában *in situ* képződött 2-lítium-tiazol nukleofil addíciója a **42** galaktanolakton anomer szénatomjára sztereoszелеktiv reakcióban (dr. 4:1) az  $\alpha$ -ketol-tiazolil származékot (**43**, 63%) eredményezte. A **44** acetyl származékot az anomer szénatom hidroxilcsoportjának ecetsavanhidrid és trietilamin jelenlétében végzett acetilezésével (85%) állítottam elő, de az acetoxi csoport eltávolítása az irodalomban leírt körülmények között<sup>49</sup> nem ment végbe, ezért másik aldehid ekvivalens csoport alkalmazása mellett döntöttünk.

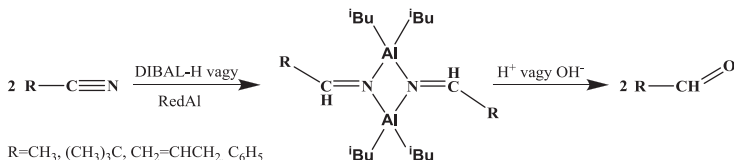
A ditianil és az *n*-butil-lítium reakciójával *in situ* előállított 1,3-ditianil-lítium a **42** cukor laktonra addicionálódva jó hozammal (81%) eredményezte az  $\alpha$ -ketol-ditianil származékot (**45**) (19. ábra). Melléktermékként a lakton  $\alpha$ -helyzetű savas hidrogénjének és  $\beta$ -helyzetű benziloxi csoportjának eliminációjával egy nyílt lánccú glikálszármazékot (10%) kaptam abban az esetben, ha a ditianil-lítiumot tartalmazó elegyhez adagoltam a tetrahydrofuranban oldott benzil védett galaktanolakton. Fordított adagolással a mellékreakció elkerülhető. A hidroxilcsoport eltávolítása acetilezési lépés nélkül trietilszilánal, bórtetrafluorid-éterát jelenlétében végezhető (64%). A képződött  $\beta$ -galaktoszil-ditianil származékból (**46**) metiljodid reagenssel, nátrium-karbonát jelenlétében gyenge hozammal (39%) képződik a 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-formaldehid (**47**).<sup>52</sup>



**19. ábra** A benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-formaldehid szintézise ditián aldehid ekvivalens csoport alkalmazásával

#### 4.2.2 Az $\alpha$ - és $\beta$ -anomer C-glikopiranozil-formaldehidek előállítása glikozil-cianidok redukzív hidrolízisével

A különböző D-glikozil, 2-dezoxi-D-glikozil-cianidok és az 1-ciano-D-glikál vegyületek redukzív hidrolízisét diizobutil-alumínium-hidrid (DIBAL-H) és nátrium-bisz-metoxietoxi-alumínium-hidrid (RedAl) reagensekkel végeztem. A DIBAL-H reagenssel végzett reakció első lépésében aldimin alánok képződnek, melyek dimerekként stabilizálódnak és a szubsztituensről függően izolálhatók.<sup>108</sup> Az aldimin alánok savas és bázikus közegben is hidrolizálhatók.



**20. ábra** Aldehidek előállítása nitrilek redukzív hidrolízisével

A cukor-cianidokból képzett aldimin alánok hidrolízisével *C*-glikozil-aldehidek és 1-formil-glikálok állíthatók elő (21. ábra). A hidrolízis körülményei alapvetően befolyásolják a képződő termékelegy összetételét. Savas hidrolízis során (1N sósav) a fellépő  $\beta$ -elimináció miatt főleg 1-formil-glikálok képződnek. Enyhén lúgos közegben a cukor aldehidek epimerizálódnak, az egyensúly elérésekor a  $\beta$ -anomer van többségben (Bednarski-epimerizáció<sup>53</sup>), ezért a hidrolízis nem végezhető lúgos körülmények között sem. A hidrolízist 1N ammónium klorid oldattal végezve a várt D-glikozil-aldehidek képződtek. Az irodalom szerint a glikozil-aldehidek a belőlük egyensúlyi reakcióban képződő aldehid-hidrátokkal együtt vannak jelen a reakcióelegyben, azonban a mért <sup>1</sup>H NMR spektrumokban azonban az aldehid-hidrátok jelenlétére utaló jeleket nem találtunk<sup>50</sup> (<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm): 5.16 CH(OH)<sub>2</sub>).



Pg: Bn vagy Me vagy allil

## 21. ábra $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok redukzív hidrolízise

A redukatív hidrolízis redukciós lépésének optimalizálása során DIBAL-H és RedAl reagenzeket alkalmaztam különböző oldószerekben (diklórmetán, THF vagy toluol), -78 °C és +20 °C közötti hőmérsékleteken (1. táblázat). A hidrolízis 1M ammónium-klorid oldatban 0 °C-on történt, a nyertermékeket flashkromatográfiával hexán-etilacetát oldószerkeletet alkalmazva tisztítottam. A reakciókörülmények optimalizálását az **5**  $\beta$ -galaktozil-cianid szubsztráttal végeztem. A DIBAL-H reagenst 2,0 ekvivalens mennyiségben alkalmazva a reakcióelegyből meglepetésre csak a 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-galakttól származékot (**48**) sikerült izolálni. A nyertermék 1-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)metilamin (**49**) származékot is tartalmazott, mely a cianid redukciójában képződött. Az **49** amin származékot nem minden esetben izoláltam, jelenlétére a nyertermékek analitikai adatai alapján következtettem (VRK/ninhidrin, MS (ESI):  $m/z$  554.4 [M+H]<sup>+</sup>). A DIBAL-H mennyiségének csökkentésével (1.4 ekv.) az aminná történő redukció elkerülhető, és a **47** glikozil-aldehid (52%) mellett csak kevés glikálszármazék képződött. 1,2 ekvivalens DIBAL-H reagenssel nem képződött az 1-formil-galakttól származék, de a kromatográfiás tisztítást követően

kimutatható volt. A nyerstekek szilikagélkromatográfiás tisztítása során *C*-2 alkiloxi elimináció és a benzil védett a glükózil-aldehid esetén epimerizáció is tapasztalható. A RedAl reagens -78 °C hőmérsékleten 2 óra alatt sem tetrahidrofuranban sem toluolban nem redukálta a galaktozil-cianidot, a reakciót szobahőmérsékleten végezve mindkét aldehid képződése megfigyelhető. A glikozil-aldehidek szelektív szintézisét RedAl redukálószerrel sem a hőmérséklet, sem pedig a reagens mennyiségének változtatásával nem sikerült megvalósítani.

**1. Táblázat** A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (5) szubsztráton végzett redukzív hidrolízis körülményeinek optimalizálása

Redukáló-szer	Reagens mennyisége	Oldószer	Hőm. (°C)	Idő (perc)	Termékek	Hozam (%) <sup>a</sup>	
						47	48
DIBAL-H	2,0 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	30	<b>48 + 49</b>	-	45
DIBAL-H	1,8 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	30	<b>47 + 48 + 49</b>	12	51
DIBAL-H	1,4 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	30	<b>47 + 48</b>	52	10
DIBAL-H	1,2 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	30	<b>5 + 47</b>	23	12
DIBAL-H	1,4 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	30	<b>48 + 49</b>	-	38
DIBAL-H	1,8 ekv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	30	<b>48 + 49</b>	-	27
RedAl	2,0 ekv.	toluol vagy THF	-78	120	-	-	-
RedAl	2,5 ekv.	THF	20	120	<b>47 + 48</b>	< 5	54
RedAl	1,0 ekv.	toluol	20	120	<b>47 + 48</b>	-	12
RedAl	2,5 ekv.	THF	20	120	<b>47 + 48</b>	10	50
RedAl	2,5 ekv.	toluol	-20 majd 20	20 + 30	<b>47 + 48</b>	36	30

a) A megfelelő aldehidek hozama szilikagél flashkromatográfia után.

A legkisebb mértékű eliminációt a DIBAL-H reagenssel diklórmétán vagy toluol oldószerben, a -78 °C-on végzett redukiót követő ammónium klorid vizes oldatával végzett hidrolízis esetén tapasztaltam, ezért a rendelkezésre álló glikozil, 2-dezoxi glikozil-cianidok és 1-cianoglikál származékok redukzív hidrolízisét is ezen körülmények között végeztem (2. táblázat). A nyerstekek kromatográfiás tisztítása során fellépő  $\beta$ -elimináció miatt a termékek összetételét a tisztítás előtt NMR spektroszkópiával vizsgáltam. A keletkezett aldehidek <sup>1</sup>H NMR spektrumaiban az axiális formilcsoport hidrogénjének jele 9.8-10.0 ppm ( $\alpha$ -glikozil-aldehidek), az ekvatoriális formilcsoporté ( $\beta$ -glikozil-aldehidek) 9.5-9.7 ppm, míg az 1-formil-glikálok CHO protonja 9.15-9.20 ppm közötti kémiai eltolódás értékeknél jelentkezett.

**2. Táblázat** A D-glikopiranozil-, a 2-dezoxi-D-glikopiranozil-cianidok és az 1-ciano-D-glikál vegyületek redukzív hidrolízise és a kromatográfiás tisztítás hatása a glikozil-aldehidek  $\beta$ -alkiloxi eliminációval történő bomlására

Cianid	Szénhidrát, védőcsoport	Redukáló- szer	Aldehyd aránya a nyerstermékben <sup>a</sup>		Izolált aldehyd, hozam	
			Glikozil- ald.	1-Formil- glikál	Glikozil- ald.	1-Formil- glikál
<b>26</b>	$\alpha$ -Gal, Bn	DIBAL-H	<b>50</b> , 90%	<b>48</b> , 10%	<b>50</b> , 18%	<b>48</b> , 36%
<b>5</b>	$\beta$ -Gal, Bn	DIBAL-H	<b>47</b> , 91%	<b>48</b> , 9%	<b>47</b> , 52%	<b>48</b> , 10%
<b>5</b>	$\beta$ -Gal, Bn	Red-Al	N/A	N/A	<b>47</b> , 36%	<b>48</b> , 30%
<b>40</b>	$\alpha$ -Gal, Me	DIBAL-H	<b>51</b> , 100%	-	<b>51</b> , 71%	<b>52</b> , 8%
<b>41</b>	$\beta$ -Gal, Me	DIBAL-H	<b>53</b> , 100%	-	<b>53</b> , 60%	-
<b>7</b>	$\beta$ -Gal, All	DIBAL-H	-	<b>54</b> , 100%	-	<b>54</b> , 63%
<b>7</b>	$\beta$ -Gal, All	Red-Al	-	<b>54</b> , 100%	-	<b>54</b> , 22%
<b>25</b>	$\alpha$ -Glc, Bn	DIBAL-H	<b>55</b> , 92%	<b>56</b> , 8%	-	<b>56</b> , 38%
<b>25</b>	$\alpha$ -Glc, Bn	Red-Al	N/A	N/A	-	<b>56</b> , 54%
<b>12</b>	$\beta$ -Glc, Bn	DIBAL-H	<b>57</b> , 98% <sup>b</sup> , 0% <sup>c</sup>	<b>56</b> , 2% <sup>b</sup> , 100% <sup>c</sup>	-	<b>56</b> , 41%
<b>38</b>	$\alpha$ -Glc, Me	DIBAL-H	<b>58</b> , 95%	<b>61</b> , 5%	N/A	N/A
<b>39</b>	$\beta$ -Glc, Me	DIBAL-H	<b>59</b> , 98%	<b>61</b> , 2%	N/A	N/A
<b>36</b>	$\alpha$ -Man, Me	DIBAL-H	<b>60</b> , 88%	<b>61</b> , 12%	<b>60</b> , 29%	<b>61</b> , 26%
<b>37</b>	$\beta$ -Man, Me	DIBAL-H	<b>62</b> , 80%	<b>61</b> , 20%	<b>62</b> , 38%	<b>61</b> , 28%
<b>6</b>	Galaktál, Bn	DIBAL-H	-	-	-	<b>48</b> , 63%
<b>13</b>	Glükál, Bn	DIBAL-H	-	-	-	<b>56</b> , 52%
<b>28</b>	2-dezoxi Gal, Bn	DIBAL-H	-	-	<b>63</b> , 53%	-
<b>27</b>	2-dezoxi Glc, Bn	DIBAL-H	-	-	<b>64</b> , 59%	-

a) A nyerstermék <sup>1</sup>H NMR spektrumában mérhető CHO jelek integráljainak aránya alapján.

b) Az aldimin-alán hidrolízise 1M NH<sub>4</sub>Cl oldattal történt.

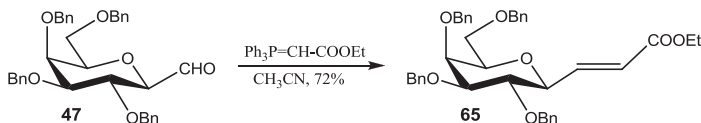
c) Az aldimin alán hidrolízise 1M HCl oldattal történt.

A redukzív hidrolízis során a **7** allil védett  $\beta$ -D-galaktozil-cianid kivételével minden cianid átalakítható a megfelelő aldehiddé. Az allil védett származék esetén csak a galaktál származék (**54**) képződését tapasztaltam. A benzil védett glükozil-cianidok (**12**, **25**) redukzív hidrolízisének nyerstermékeit tisztítva csak az **59** glükál származék izolálható. A glikozil-aldehidek izolálása savas karakterű szilikagélt használva többnyire nem vezetett eredményre, az izolált anyagban a glikálszármazék aránya növekedett, miközben a nyerstermékben még jelenlévő glikozil-aldehyd jelentős része elbomlott. A benzil védett 1-ciano-glikálok (**6**, **13**) redukzív hidrolízise 60% körüli hozammal eredményezte a megfelelő **48** és **56** aldehideket,



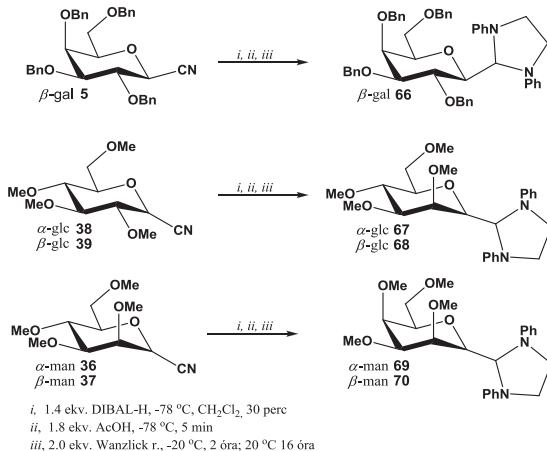
aminképződés, illetve a glikál kettős kötés redukciója nélkül. A **28** 2-dezoxi- $\beta$ -D-galaktó és **27** glükopiranozil-cianidokból közepes hozammal képződtek aldehidek (**63**, 53%; **64**, 59%), a reakció során  $\beta$ -eliminációt vagy epimerizációt nem tapasztaltam.

A redukzív hidrolízis C-glikopiranozil-aldehid nyertermékei az NMR analízisek szerint egységes termékek, és tisztítás nélkül alkalmas kiindulási anyagok lehetnek sav vagy bázis komponenst nem alkalmazó szintézisekben. Az **47**  $\beta$ -galaktozil-cianid redukzív hidrolízisének nyerterméke Wittig reakcióban jó hozammal eredményezte a transz-galaktozil-alkén (**65**) ( $J_{\text{CH=CH}}$  15.6 Hz) származékot (22. ábra).



**22. ábra** A Wittig reakció 1-C-2,3,4,6-tetra-O-benzil-galaktozil-formaldehid szubsztráttal

A glikopiranozil-aldehidek stabilitásának növelését irodalmi analógiák alapján az aldehidek csapdázásával kíséreltük megoldani. A glikozil-cianidokból egy edényben végzett reakcióban közepes hozammal képezhető az aldehid-ekvivalens származék, ha a redukciót követően a reakcióelegyhez alacsony hőmérsékleten ecetsavat, majd Wanzlick reagenst<sup>109</sup> ( $N,N'$ -difeniletilén-diamin) adagolunk (23. ábra).



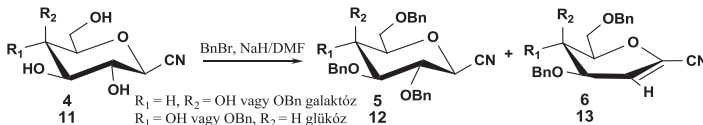
**23. ábra** Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -glikopiranozil-aldehidek stabil formában történő izolálása 1,3-difenil-imidazolin származékokként egy edényben végzett reakcióban

A reakció a metil és benzil védett  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomer aldehidek stabil formában történő izolálását teszi lehetővé. Az **5** benzil védett galaktozil-cianidból a redukzív hidrolízishez hasonló hozammal (57%) sikerült előállítani az 1,3-imidazolidin származékot (**66**). A **38** metil védett  $\alpha$ -glükózil-cianidból epimerizációval képződő  $\beta$ -anomer imidazolin származék (**67**, 28%; **68**, 20%) is izolálható volt. A **39**  $\beta$ -glükózil analóg esetén csak a **68**  $\beta$ -imidazolin származék (46%) volt jelen a termékben. A reakció a **36**, **37** metil védett mannozil-cianidok esetén epimerizáció nélkül eredményezte a **69** (31%) és **70** (44%) maszkírozott aldehideket. Az 1,3-imidazolidin származékok tisztíthatók és tárolhatók.

### 4.3 $\beta$ -Alkiloxi eliminációk

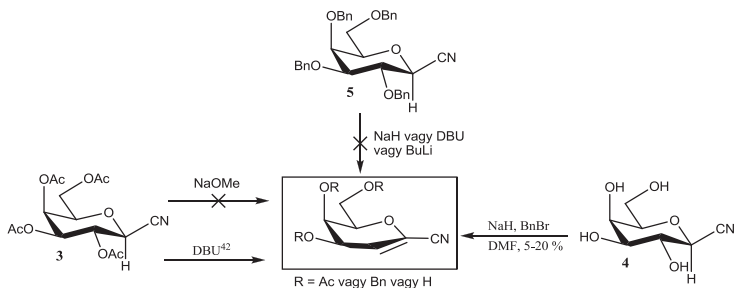
#### 4.3.1 Az acetyl védett glikozil-cianidok védőcsoportjainak benzilcsoportra történő cseréje során bekövetkező $\beta$ -eliminációinak vizsgálata

A  $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok benzilezése során a várt 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -glikopiranozil-cianidok mellett 1-ciano-glikálok is képződtek (24. ábra).



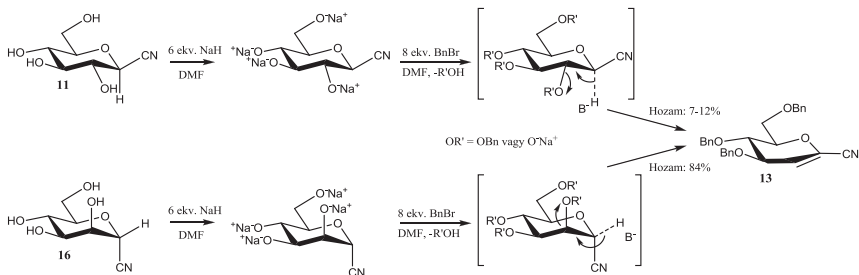
**24. ábra** A glikozil-cianidok benzilezés során bekövetkező  $\beta$ -eliminációja

A tisztított 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidot a benzilezés körülményei között vizsgálva nem tapasztaltam eliminációt (25. ábra). Nem történt reakció az acetylvédett cukor-cianidok 1-ciano-glikál származékokká alakítására használt DBU<sup>42</sup> illetve butil-lítium bázis alkalmazása esetén sem. Nem képződött 1-ciano-galaktál az acetyl védett glikozil-cianidok Zemplén dezacetilezésénél használt katalitikus mennyiségű nátrium-metilát hatására sem.



**25. ábra** A  $\beta$ -galaktozil-cianidok eliminációs reakciói bázis jelenlétében

A  $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid benzilezésekor a **13** 1-ciano-3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glükál csak melléktermékként képződött (7-12%) a **12** tetrabenzil-glükózszármazék mellett, míg az  $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid benzilezésekor az eliminációval képződött **13** származék volt az egyetlen izolálható termék (84%) (26. ábra).



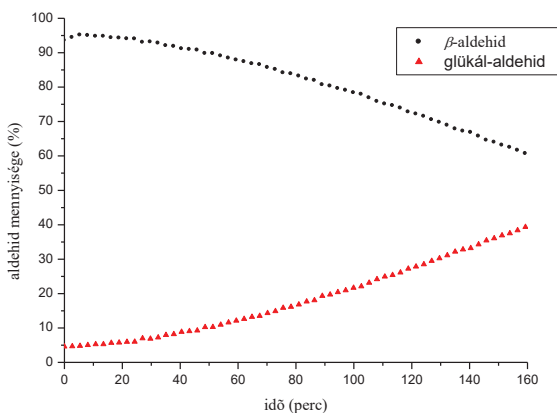
**26. ábra** A benzil védett D-glükál aldehid képződése  $\beta$ -D-glükopiranozil- és az  $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianidokból

A glikozil-cianidok bázis hatására végbemenő  $\beta$ -eliminációja tehát függ a szubsztituensek távozócsoport tulajdonságaitól és sztereokémiájától. Az eliminációnak nem feltétele a távozócsoportok transz-diaxiális térállása, de a *C*-2 szubsztituens axiális térállása kedvez a  $\beta$ -eliminációs reakciónak.

#### 4.3.2 $\beta$ -Elimináció a glikozil-cianidok redukzív hidrolízise során

A glikozil-cianidok redukzív hidrolízise során tapasztalt epimerizációt és  $\beta$ -eliminációt  $^1\text{H}$  NMR-spektroszkópia alkalmazásával vizsgáltam. A benzil védett glikozil-aldehidek bomlását 40 °C hőmérsékleten észlelték<sup>50</sup>, ezért a vizsgálatokat is ezen a hőmérsékleten végeztem deuterált kloroform oldószerben. A benzil védett glikozil-aldehidek szobahőmérsékleten irodalmi adatok szerint deuterált kloroformban stabilak<sup>50</sup>.

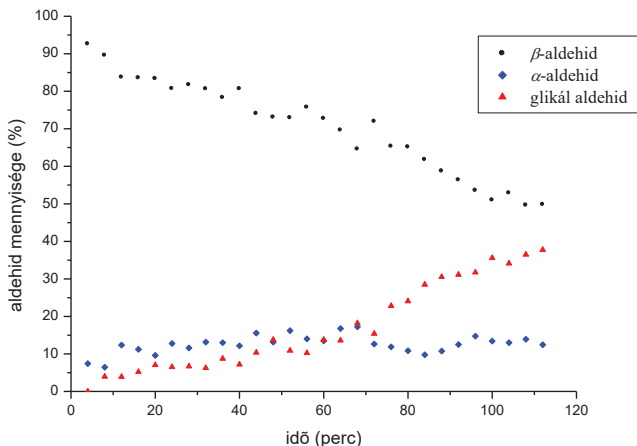
Az anomertiszta **47** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-aldehid bomlását  $^1\text{H}$  NMR spektroszkópia alkalmazásával deuterált kloroformos oldatban vizsgáltam. Az aldehidek mennyiségére a megfelelő aldehyd jelek integrálja alapján következtettem. A deuterált kloroformos oldatot 25 °C-ról 40 °C-ra melegítve a  $\beta$ -aldehidek aránya a  $\beta$ -elimináció következtében csökkenni kezdett, miközben az **48** 1-formil-galaktál mennyisége folyamatosan növekedett (27. ábra). Az **48** aldehyd képződésének sebessége az aldehyd  $\delta_{\text{CHO}}=9.16$  kémiai eltolódású jelének integrál-értékein túl telítetlen szénatomhoz kapcsolódó proton 5.81 ppm eltolódású jelének integrál-értékein keresztül is követhető.



**27. ábra** A benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-aldehyd szubsztráton végbemenő C-2 benziloxi elimináció vizsgálata 40 °C-on

Bázikus körülmények között (0,2 ekv. DBU), 40 °C-on a kezdetben anomertiszta **47** galaktozil-aldehyd mellett megjelent az  $\alpha$ -anomer aldehyd is, melyeknek koncentrációja a

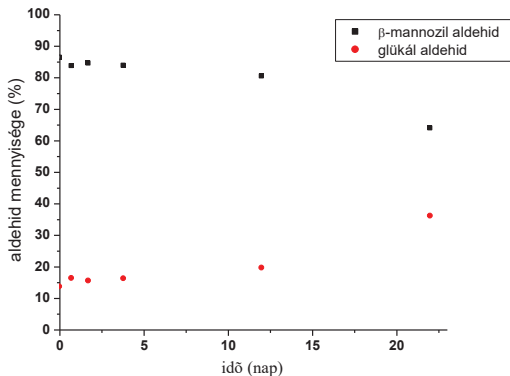
$\beta$ -aldehidekhez képest  $\alpha/\beta \sim 1:4$  arányból állandósult (28. ábra), az 1-formil-galaktál képződését a bázis hozzáadása gyorsította.



**28. ábra** A benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-aldehid szubsztráton végbemenő benziloxi elimináció vizsgálata 0,2 ekvivalens DBU jelenlétében

Savas körülmények között (0,2 ekv. TFA) az elimináció gyorsan játszódott le, a sav hozzáadását követően 5 perc múlva a telített aldehid már csak nyomokban volt jelen az oldatban. Az eliminációt a C-2 benziloxicsoprot protonálódása válthatja ki, amelyet a benzilalkohol és a C-1 proton távozása követ. Ez magyarázatja az enyhén savas karakterű szilikagélén végzett tisztítás közben észlelt változásokat.

A metil védett C-glikozil-aldehidek stabilabbak, oszlopkromatográfiásan 'tisztíthatók', bár a tisztítás során glikálképződés és jelentős anyagvesztés következett be. A **62** metil védett  $\beta$ -mannozil-aldehidben a C-2 helyzetű metoxi csoport és az anomer hidrogén  $^4C_1$  konformáció esetén transz-diaxiális helyzetben van, a bomlás azonban 20 °C-on csak néhány hét alatt meg végbe (29. ábra).

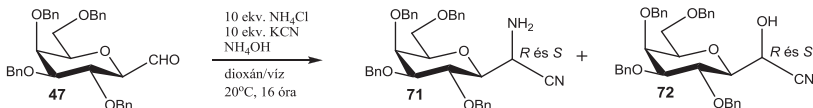


**29. ábra** A metil védett  $\beta$ -mannozil-aldehid  $\beta$ -eliminációja 20 °C hőmérsékleten

A glikopiranozil-aldehidek hőérzékenyek, de sav vagy bázis jelenlétében is könnyen 1-formil-glükál származékká alakulnak, a hidrolízist ezért alacsony hőmérsékleten és semleges körülmények között kell végrehajtani, és az előállított glikozil-aldehidek pedig hűtve tárolandók.

#### 4.4 2-Amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek előállítása Strecker reakcióval

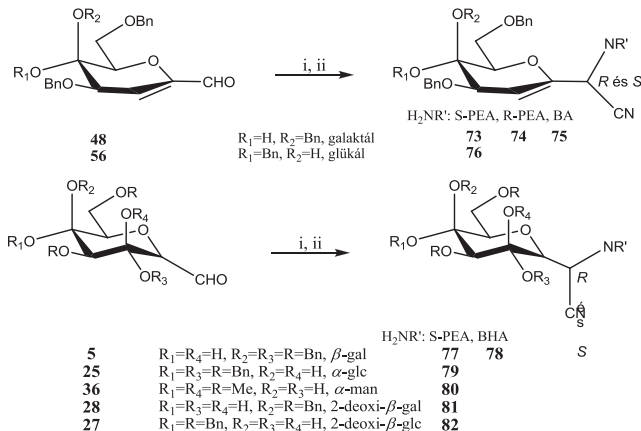
A Strecker-reakció az  $\alpha$ -aminonitrilek előállítására használt háromkomponensű (aldehid, amin és cianid) reakció<sup>80</sup>. A hagyományos, vizes körülmények között végrehajtott Strecker reakcióban a **47** galaktozil-aldehidből ammónia és kálium-cianid jelenlétében az aminonitril (**71**, 3%) és a ciánhidrin (**72**, 24%) diasztereomerek egyaránt szerény hozammal képződnek (30. ábra).



**30. ábra** Vizes közegben lejátszódó Strecker reakció benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-aldehid szubsztráttal

Vízmentes körülmények között szárítószer jelenlétében az aldehidekből aminokkal iminek képezhetők, melyekből hidrocianálással diasztereomer aminonitrilek nyerhetők. Ezzel a szintézisúttal a ciánhidrin származékok képződése elkerülhető. Amin reagensként a Strecker reakciókban gyakran alkalmazott<sup>110</sup> (*S*)-1-feniletilamint vagy (*R*)-1-feniletilamint, cianid forrásként aceton-ciánhidrint<sup>22</sup> (ACH) (A módszer), vagy trimetilszilil-cianidot<sup>111</sup> (B módszer) használtam. A trimetilszilil-cianidból ekvivalens mennyiségű metanollal állítottam elő a nukleofil reagens hidrogén-cianidot. Hidrogén-cianid ugyancsak előállítható ekvivalens mennyiségű nátrium-cianid és ammónium-bromid metanolos oldatában is (C módszer).

(*S*)-1-Feniletilamin és aceton-ciánhidrin reagensekkel trietilamin jelenlétében a **48** és **56** 1-formil-glikálokból közepes hozammal (**73**, 53%; **76**, 38%) és közepes diasztereoselektivitással (dr. 3,00 és 1.44) nyerhetők a megfelelő aminonitril diasztereomerek (31. ábra, 3. táblázat). A trietilamin alkalmazása a reakcióban az aceton-ciánhidrin acetone és hidrogén-cianid komponensekre történő disszociációját katalizálja<sup>112</sup>, a megnövekedett cianidion koncentráció pedig 5-20%-kal növelte a hozamokat, miközben a képződő termékek diasztereomerarányára nem volt hatással (**73**, 73%, dr. 3.00; **76**, 43%, dr. 1.24).



**31. ábra** 1-D-Glikál és 1-C-(D-glikozil)aminonitrilek előállítása Strecker reakcióval

i) (*S*)-1-PEA, 4Å molekulaszita, 2 óra, 20 °C ii) ACH, TEA, 16 óra, 20 °C

A **48** aldehyd az (*R*)-1-feniletilaminnal vagy az akirális benzilaminnal végzett Strecker reakcióban hasonló hozammal és alacsonyabb diasztereoselektivitással eredményezte a

termékeket (**74**, **75**) mint az (*S*)-1-feniletilamin reagenst alkalmazó szintézis (**73**) (3. táblázat). A képződött glikál-aminonitril diasztereomer párok szilikagél oszlopkromatográfiával nem választhatók szét. A diasztereomerarányok meghatározása ezekben az esetekben az elegy <sup>1</sup>H NMR spektrumában az anizokron kémiai eltolódású jelek integrál értékeinek aránya alapján történt. A szétválasztott termékek diasztereomertisztaságának vizsgálata is ezzel a módszerrel végezhető.

A C-2 helyzetben alkiloxi-csoportot tartalmazó **5**, **25**, **36** glikozil-aldehidek esetén a redukzív hidrolízis nyerstermékeiből indultam ki. Ezekben az esetekben a Strecker reakciók alacsony hozammal (21-42%) eredményezték a megfelelő aminonitrileket (**77-80**). Váratlan módon a benzil védett glikozil-aldehideknél gyengébb alkiloxi eliminációs készséget mutató metil védett  $\alpha$ -mannozil-aldehidek alacsonyabb hozammal eredményezték a megfelelő aminonitrileket mint a benzil védett származékok. A képződött aminonitril diasztereomer párok szilikagéles oszlopkromatográfiával szétválaszthatók. A nyerstermék tömegspektrumában a glikozil-aminonitrilek mellett a glikál-aminonitrilek képződését is detektáltuk. A benzil védett 2-dezoxi- $\beta$ -galaktopiranozil- és glükopiranozil-aldehidekből mind ACH mind TMSCN cianid donort alkalmazva közepes hozammal és magasabb diasztereoszelektivitással állíthatók elő az aminonitril diasztereomerek (**81**, **82**).

**3. Táblázat** A reakciókörülmények hozamra és diasztereoszelektivitásra gyakorolt hatása az 1-formil-D-glikál, a 2-dezoxi-D-glikozil- és a D-glikozil-aldehidekből kiinduló Strecker reakciókban

	Aldehyd, védőcso.	Amin (ekv.)	HCN forrás (ekv.)	Oldószer	Hozam (%)	Aminonitril <i>R</i> <sup>*</sup> és <i>S</i> <sup>*</sup>	dr.
<b>48</b>	Galaktál, Bn	<i>S</i> -PEA (2,0)	ACH (5,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	73	<b>73</b>	3,00
<b>48</b>	Galaktál, Bn	<i>R</i> -PEA (2,0)	ACH (5,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67	<b>74</b>	2,06
<b>48</b>	Galaktál, Bn	BA (2,0)	ACH (5,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	69	<b>75</b>	2,78
<b>56</b>	Glükál, Bn	<i>S</i> -PEA (1,1)	ACH (1,3)	CH <sub>3</sub> CN	33	<b>76</b>	1,44
<b>56</b>	Glükál, Bn	<i>S</i> -PEA (1,5)	ACH (2,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	43	<b>76</b>	1,24
<b>47</b>	$\beta$ -Gal, Bn	<i>S</i> -PEA (2,0)	TMSCN (2,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	29	<b>77</b>	3,30
<b>47</b>	$\beta$ -Gal, Bn	BHA (3,0)	NaCN (3,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38	<b>78</b>	2,79
<b>55</b>	$\alpha$ -Glc, Bn	<i>S</i> -PEA (1,5)	ACH (2,5)	CH <sub>3</sub> CN	42	<b>79</b>	1,35
<b>60</b>	$\alpha$ -Man, Me	<i>S</i> -PEA (2,0)	ACH (5,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21	<b>80</b>	2,00
<b>63</b>	2-dezoxi-Gal, Bn	<i>S</i> -PEA (2,0)	ACH (5,0)	THF	62	<b>81</b>	5,17
<b>64</b>	2-dezoxi-Glc, Bn	<i>S</i> -PEA (2,0)	TMSCN (2,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65	<b>82</b>	8,25

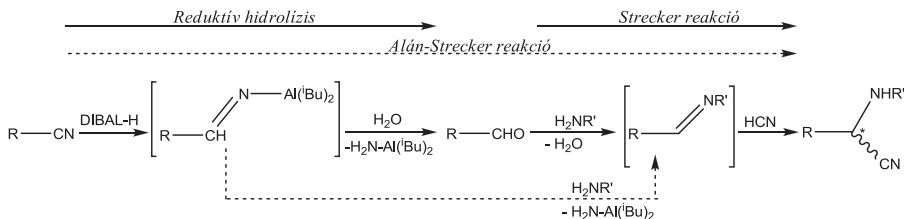
\* az új sztereocentrum konfigurációja



A Strecker reakcióban képződött aminonitril diasztereomerek új sztereocentrumának abszolút konfigurációja és a meghatározás módszerei a 4.5 és 4.6 fejezetben kerülnek bemutatásra.

#### 4.5 Alán-Strecker reakciók

A sav és bázisérzékeny glikozil-aldehidekből kiinduló aminonitril szintézisek gyenge hozamát a szintézisút megváltoztatásával próbáltuk javítani. Az aminonitrilek előállításának eddig nem alkalmazott kiindulási anyagai a különböző organikus cianidok is lehetnek, amelyekből dialkilalumínium hidrid addícióval aldimin alán<sup>72</sup> komplexek képződnek, amelyek primer aminokkal diizobutil-alumínium-amid<sup>113</sup> képződése közben transziminálási reakcióban iminekké alakíthatók. Az így képződött iminek hidrocianálásával a Strecker reakcióval analóg módon aminonitrilek képezhetők<sup>114</sup> (32. ábra). Az aldimin-alán köztitermeken keresztül végbemenő, laboratóriumunkban kifejlesztett ún. alán-Strecker reakció egy edényben végezhető szintézissel eredményez aminonitrileket. Az aminosav szintézis köztitermék aminonitrilek a hagyományos Strecker reakcióhoz képest így újabb vegyületcsaládból kiindulva is előállíthatók.

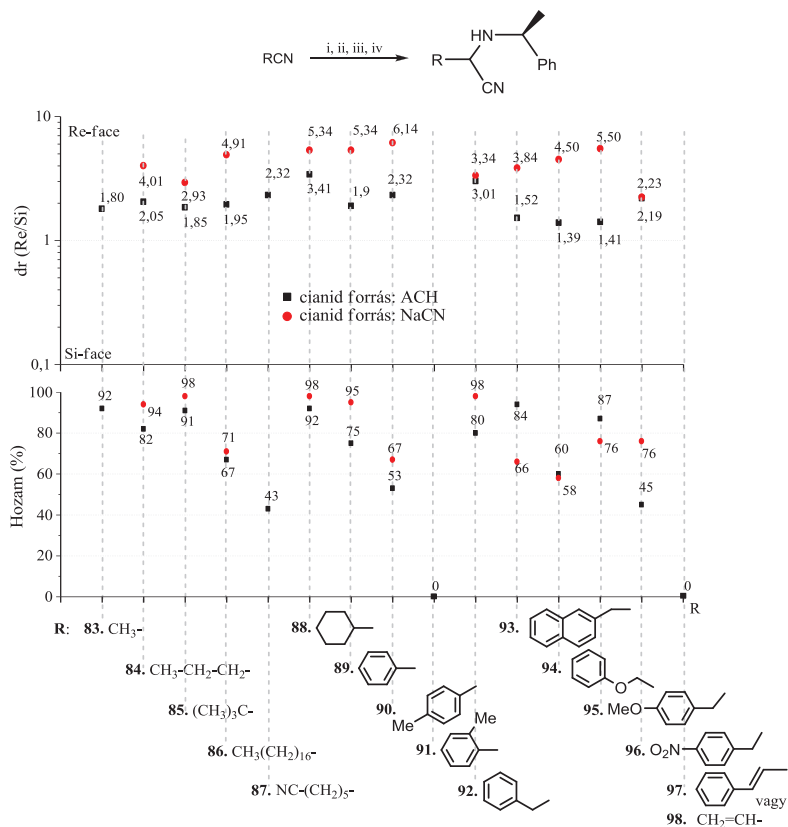


32. ábra A Strecker és az alán Strecker reakció összehasonlítása

##### 4.5.1 Alán-Strecker reakció akirális cianid kiindulási anyagokkal

Az  $\alpha$ -aminonitrilek cianidokból történő előállítására szolgáló új módszert kezdetben a drága és nehezebben előállítható cukor nitrilek helyett a könnyen hozzáférhető alifás és aromás nitrilekkel végeztük. Az alán-Strecker reakció alkalmazhatóságát és sztereoselektivitását a kiindulási anyagok és a cianid forrás változtatásával vizsgáltuk (33. ábra). A reakció első, redukciós lépését a cukrok redukív hidrolízisében optimálisnak

bizonyult körülmények között végeztük (1,4 ekv. DIBAL-H, diklórmetán, -78 °C, 30 perc). Az aminonitrilek képződéséhez szükséges a DIBAL-H feleslegének kvencselése etilacetát vagy metanol hozzáadásával (0,4 ekvivalens) végezhető. Az etilacetát alkalmazásának hátránya, hogy a reakció során acetaldiminből a nyerstermékben szennyezésként jelen lévő (*S/R*)-2-amino-propionitril származék képződik. A vegyület szerkezete megegyezik az acetonitrilből kiinduló alán-Strecker reakció termékével (**83**).



**33. ábra** Akirális nitrilekkel végzett alán-Strecker reakciók

i) 1,4 ekv. DIBAL-H, -78 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 perc ii) 0,4 ekv. MeOH, -78 °C, 5 perc iii) 5 ekv. (*S*)-1-feniletilamin, 0 °C, 2 óra, iv) 3 vagy 10 ekv. cianid forrás, 20 °C, 16 óra

A redukciós lépést követően a reakcióelegyet 5,0 ekvivalens mennyiségű (*S*)-1-feniletilammal 0 °C hőmérsékleten 2 óráig kevertetve képezhetők a megfelelő iminek, melyek hidrocianálását 10 ekvivalens ACH alkalmazásával (A' módszer) vagy 3-3 ekvivalens ammónium bromid és nátrium-cianid metanolos oldatának hozzáadásával (C' módszer) végeztük. A hűtést 1 óra után megszüntetve egy éjszaka alatt képződtek a megfelelő aminonitrilek (33. ábra). Az aceton-ciánhidrin cianid forrás esetén 2-metil-2-((*S*)-1-feniletilamino)propán-nitril melléktermék képződése is tapasztalható az aceton-ciánhidrin és az (*S*)-1-feniletilamin reakciójában. A melléktermék a főtermék aminonitrilekhez (**83-96**) hasonló kromatográfiás tulajdonságokkal rendelkezik, így a főterméket szennyezheti. A képződött diasztereomerek a 3-fenoxi-(*S/R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propán-nitril (**94-S**, és **94-R**) kivételével nem voltak szeparálhatók, ezért a diasztereomerarányokat a tisztított diasztereomerelegyen az új sztereocentrum (RCHCN) <sup>1</sup>H NMR jeleinek integrálértékei alapján határoztuk meg.

A reakciókörülmények a hozamokra és a diasztereomerarányokra gyakorolt hatását pivalonitril szubsztrát esetén vizsgáltuk (4. táblázat). A hidrocianálási lépést szobahőmérsékleten, diklórmétánban végrehajtva változatlan diasztereoselektivitás mellett alacsonyabb hozam (59%) tapasztalható mint az alacsony hőmérsékleten végrehajtott reakció esetén (90%). A trietilamin nélkül, aceton-ciánhidrin reagenssel végzett reakcióban tapasztalt alacsonyabb hozam (37%) annak tulajdonítható, hogy a trietilamin által katalizált ciánhidrin disszociáció visszazorulása miatt a hidrocianálás kisebb hatékonysággal megy végbe.

**4. táblázat** A reakciókörülmények hozamra és diasztereoselektivitásra gyakorolt hatása a pivalonitrilből kiinduló alán-Strecker reakciókban aceton-ciánhidrin alkalmazása esetén.

Oldószer	Amin <sup>a</sup>	Et <sub>3</sub> N	Katalizátor <sup>b</sup>	Hőmérséklet (°C)	Hozam (%)	dr.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S	+	-	0 - 20	59	1,99
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S	-	-	-78	37	2,08
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S	-	+	-78	18	2,17
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S	+	+ <sup>c</sup>	-78	33	1,80
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	S <sup>d</sup>	+	-	-78	22	2,20
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	+	-	-78	90	1,79
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	+	+	-78	43	2,04
THF	S	+	-	-78	2	1,33
Toluol	S	+	-	-78	92	1,96

<sup>a</sup> S: (*S*)-1-feniletilamin, R: (*R*)-1-feniletilamin

<sup>b</sup> 2 mól% katalizátor

<sup>c</sup> 4 mól% katalizátor

<sup>d</sup> A reakcióban 2 ekv. (*S*)-1-feniletilamint és 5 ekv. aceton-ciánhidrint alkalmaztunk.

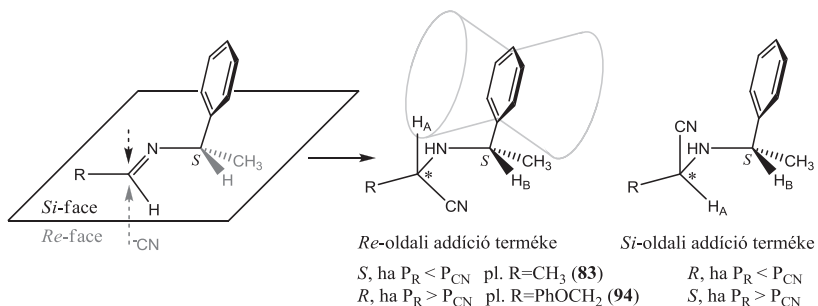
Az irodalom szerint<sup>115</sup> az aceton-cianhidrin disszociációja hidrogén-cianiddá és acetonná dioxán oldószerben lassú, ezért a szintén éterkötést tartalmazó tetrahydrofuranban észlelt rendkívül alacsony hozam feltételezhetően az aceton-cianhidrin gyenge disszociációs hajlamára vezethető vissza. Az alán-Strecker reakció toluol oldószerben jó hozammal játszódott le. A szintézisek diasztereoselektivitását a kereskedelembe kapható, az iminek hidrocianálási reakciójában hatékony Jacobsen tiokarbamid katalizátor<sup>84</sup> (42. ábra) alkalmazásával próbáltuk javítani. A katalizátort a transziminálási reakció után adtuk a reakcióelegyhez. Ezekben a reakciókban a katalizátor mennyiségétől függetlenül (2 vagy 4 mol%) változatlan diasztereoselektivitás mellett alacsonyabb hozamokat tapasztaltunk. A trietilamin és a katalizátor együttes alkalmazásakor a hozam kissé növekedett, a diasztereoselektivitás azonban így sem változott. A katalizátor nagymértékű enantioselektivitását frissen előállított iminek hidrocianálása során azzal magyarázzák, hogy a savas NH-protonjai az iminnel hidrogén-híd kötést képezve elősegítik az elektrofilebb iminiumion képződését, miközben a katalizátorral alkotott királis komplexben a cianid addíció csak az egyik irányból kedvezményezett. Az általunk alkalmazott reakciókörülmények között a királis amin feleslege és a katalitikus trietilamin valószínűleg semlegesíti a kis mennyiségben jelenlévő katalizátor savasságát.

A reakció alifás és aromás nitrilekből jó hozammal (70-90%) szolgáltatja a megfelelő aminonitrileket. A DIBAL-H reagens nem alkalmas olyan szubsztrátok esetén, amelyek savas protonot vagy halogént tartalmaznak. A két cianid csoportot tartalmazó ftálsav-dinitriltől sem mono sem diaminonitril termék nem keletkezett, míg az 1,5-diciano-pentánból mind a mono- (43%), mind a diaminonitril (50%) származék izolálható volt. Az orto-helyzetben metilcsoportot tartalmazó 2-metil-benzonitriltől nem képződik aminonitril termék (91), míg 4-metil származék (90) esetén közepes kitermelés érhető el. A reakciócentrum szterikusan zsúfoltsága ellenére a pivalonitriltől kiinduló szintézis kiváló hozammal eredményezi a megfelelő aminonitril származékot (95). Nem játszódik le a reakció  $\alpha,\beta$ -telítetlen nitrilekkel, így például a fahéjsavnitril (97), az allilnitril (98) vagy az akrilnitril alkalmazásakor. A jobb hozamok és diasztereoselektivitás értékek érhetők el, amikor a hidrogén-cianidot nátrium-cianidból ammónium-bromiddal metanolban szabadítjuk fel. A hozam növekedését magyarázhatja, hogy a metanol elősegíti a protontranszfert a hidrogén-cianid és az imin nitrogénje között<sup>124</sup>, illetve solvatacióval stabilizálja az imineknél reaktívabb iminiumionokat. Aceton-cianhidrin esetén a legmagasabb diasztereoselektivitást (3,41) a ciklohexán-karbonitriltől kiindulva érték el. A nátrium-cianid alkalmazásakor általában jobb diasztereoselektivitások (2,23-6,14) érhetők el. Az alán-Strecker reakció akirális nitrilekkel

jó hozammal szolgáltatta a megfelelő aminonitrileket, a csupán közepes diasztereoselektivitások ellenére az alán-Strecker reakció alkalmas módszer számos nem természetes aminosav prekursor aminonitrilek előállítására.

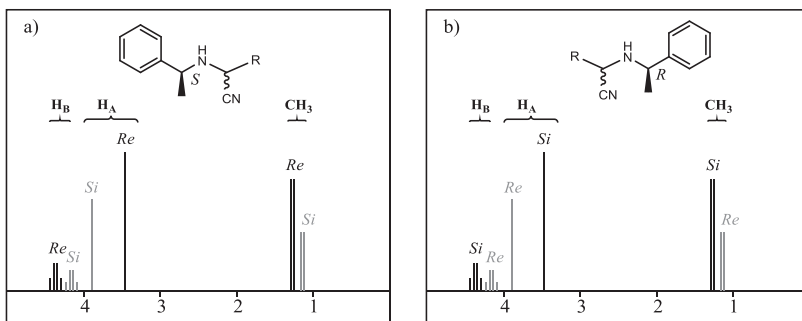
#### 4.5.1.1 Az akirális cianidokból kiinduló alán-Strecker reakciók sztereokémiája

Az alán-Strecker reakcióban diasztereomer aminonitrilek képződnek, melyek többsége szilikagél oszlopkromatográfiával nem választható el egymástól. A diasztereomer termékek aránya az elegy  $^1\text{H}$  NMR spektruma alapján számítható. A királis (*S*)- vagy (*R*)-1-feniletilaminnal végzett szintézisek kapcsán megfigyelték, hogy az új sztereocentrum anizokron protonjainak ( $\text{H}_\text{A}$ )  $^1\text{H}$  NMR kémiai eltolódás értékei függenek a feniletilamin és az új sztereocentrum hidrogénjének egymáshoz viszonyított térbeli elhelyezkedésétől (5. táblázat), a metincsoportok relatív konfigurációjától.<sup>116-118</sup> Az új sztereocentrum konfigurációja pedig az imin szénatomjához kapcsolódó szubsztituensnek a cianid szubsztituenshez viszonyított Cahn-Ingold-Prelog prioritásától (*P*) függ (34. ábra).



**34. ábra** Nukleofil cianid addíció iminekre. Az új sztereocentrum konfiguráció-függése a cianid addíció irányától.

Az új sztereocentrum anizokron metin protonjainak ( $\text{H}_\text{A}$ ) kémiai eltolódás különbsége az amin királis szénatomjához kapcsolódó fenilcsoportjának a  $\text{H}_\text{A}$  protonra gyakorolt eltérő mágneses árnyékoló hatására vezethető vissza.<sup>116</sup>



**35. ábra** Az imin köztterméken végbemenő nukleofil addíció termékeinek konfigurációja és az <sup>1</sup>H-NMR spektrumi összefüggések a) (S)-1-feniletilamin b) (R)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakciókban

Ha az új sztereocentrumhoz metilén csoporton keresztül egy arilcsoport kapcsolódik (92, 93, 95, 96), az újabb gyűrűk mágneses árnyékoló hatása miatt a H<sub>B</sub> és a CH<sub>3</sub> magok kémiai eltolódásának sorrendje felcserélődhet. Az újabb arilcsoport jelenléte a H<sub>A</sub> magok kémiai eltolódásának sorrendjét nem érinti.

**5. Táblázat** Az anizokron protonok kémiai eltolódás értékei az akirális szubsztrátokkal végzett alán Strecker reakció diasztereomer aminonitril termékeiben

Vegyület	δ (ppm)						Főtermék konfig.
	H <sub>A</sub>		H <sub>B</sub>		CH <sub>3</sub>		
	<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>	
83	3.25	3.74	4.09	4.06	1.43	1.38	S <sup>*116</sup>
84	3.16	3.65	4.09	4.05	1.37	1.35	S
85	2.84	3.29	4.05	4.00	1.38	1.32	S <sup>*116</sup>
86	3.15	3.64	4.08	4.04	1.38	1.35	S
87	3.15	3.64	4.08	4.01	1.38	1.35	S
88	2.99	3.47	4.07	4.01	1.37	1.33	S
89	4.38	4.69	4.24	3.99	1.42	1.40	S <sup>*118</sup>
90	4.34	4.64	4.23	3.97	1.42	1.40	S <sup>*117</sup>
92	3.43	3.87	4.03	4.04	1.33	1.32	S <sup>*119</sup>
93	3.18	3.56	4.07	4.05	1.34	1.37	S
94	3.56	4.04	4.17	4.13	1.47	1.42	R
95	3.38	3.79	4.02	4.11	1.31	1.23	S <sup>*118</sup>
96	3.45	3.92	4.04	4.06	1.34	1.27	S

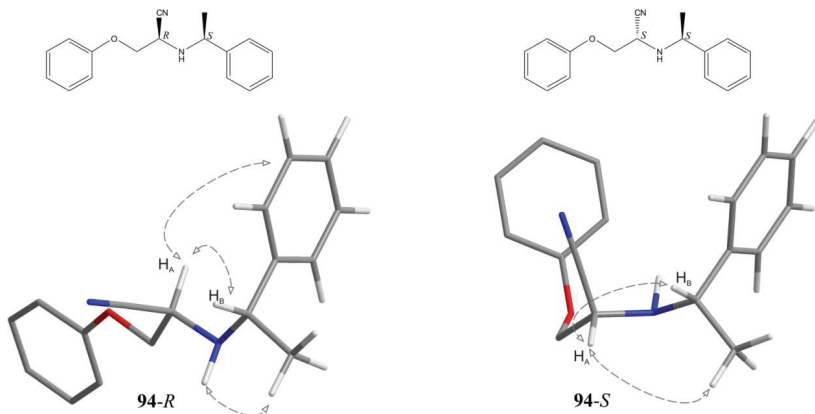
\* a feltételezett konfigurációt az irodalmi adatok is alátámasztják

Az alán-Strecker reakcióban képződött diasztereomerek közül mindig az a termék képződött nagyobb mennyiségben, amelyben  $H_A$  kémiai eltolódása kisebb volt. Akirális szubsztátókból kiindulva és (*S*)-1-feniletilamint alkalmazva az irodalomban közölt eredményekkel összhangban minden esetben a *Re*-oldali támadás következtében kialakult termékek képződnek nagyobb arányban.<sup>116,117,120</sup>

A relatív konfiguráció meghatározására vonatkozó megfigyelést az elválaszthatónak bizonyult 3-fenoxi-2-(*R/S*)-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril diasztereomer pár (**94-*R*** és **94-*S***) esetében 1D NOESY spektroszkópia alkalmazásával próbáltuk alátámasztani. Ebben a molekulában a királis reakciócentrumhoz kapcsolódó fenoxi-metilén szubsztituens Cahn-Ingold-Prelog prioritása a cukor aminonitrilek anomer szénatomjának prioritásához hasonlóan megelőzi a cianocsoport prioritását.

A nagyobb arányban képződött **94-*R*** diasztereomerben az új sztereocentrum protonjának ( $H_A$ ) szelektív gerjesztésekor az amin molekularészben a metin proton ( $H_B$ ) és a metinhez kapcsolódó fenilgyűrű protonjai mutattak NOE kölcsönhatást (36. ábra). A fenoxicsoport protonjai és a feniletilamin fenilcsoportjának protonjai eltérő kémiai eltolódás értékekkel rendelkeznek, így a NOE kölcsönhatás  $H_A$  és a fenoxicsoport protonjai között kizárható. A metilcsoport protonjainak gerjesztése az amin hidrogénjének térbeli közelségét mutatta. Ebben a diasztereomerben  $H_A$  kémiai eltolódása a kisebb volt (3.53 ppm), mint az alacsonyabb hozammal képződött diasztereomerben (4.01 ppm), a mágneses árnyékolást okozó fenilcsoport térbeli közelségét a NOE spektroszkópia igazolta. Molekulamechanikai számítások (MM2)<sup>116,121</sup> szerint a hipotézisben feltételezett *R*-konfigurációjú reakciócentrummal rendelkező diasztereomer legkisebb sztérikus energiájú szerkezetében az aminonitril metin hidrogénje és a fenilcsoport térben közel helyezkedik el.

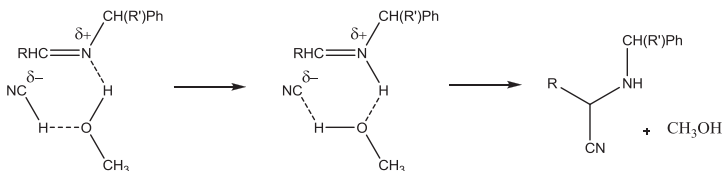
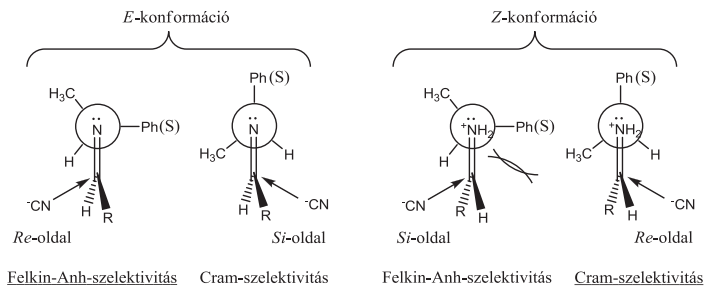
A kisebb mennyiségben képződött **94-*S*** diasztereomerrel végzett NOE mérések a szerkezeti modellel összhangban a  $H_A$  metinproton és a metil- illetve a  $H_B$  metin protonok térbeli közelségét mutatták (36. ábra). A  $H_A$  metinproton nem mutatott NOE kölcsönhatást a fenilcsoporttal. Az elválasztott diasztereomerek NOE-kölcsönhatásai és az MM2 számítások<sup>121</sup> mindkét diasztereomer esetén megerősítették az  $^1H$  NMR spektroszkópia segítségével felállított, a relatív konfigurációra vonatkozó hipotézist.



**36. ábra** A 94-*R* és 94-*S* diasztereomerek MM2 modelljei és a mért NOE kölcsönhatások

Az (*S*)-1-feniletilamin alán-Strecker reakciókban tapasztalt *Re*-oldali 1,3-aszimmetrikus indukciója az irodalom szerint stabilabb<sup>122</sup> *E*-iminekből kiindulva a Felkin-Anh modellel, a *Z*-iminekből kiindulva a Cram modellel magyarázható (37. ábra). A Strecker reakcióban képződő diasztereomerek arányát a sztereocentrum környezetében lévő szubsztituensek és a reakció körülményei (oldószer, hőmérséklet) nagymértékben befolyásolhatják<sup>123</sup>. Poláros oldószerekben az imineknél reaktívabb imíniumion közti-termékeken is végbemehet a cianid addíció. A metanol a hidrogén-cianid és az imin közötti proton transzfer elősegítésével gyorsítja az imíniumionok képződését<sup>124</sup>. A szintézisekben az irodalmi megfigyelésekkel összhangban<sup>22</sup> a *Re*-oldali szelektivitás mértéke és a hozam is növekedett ha diklórmétán helyett polárosabb diklórmétán-metanol oldószerkeletet alkalmaztunk, de az apoláros diklórmétán vagy toluol oldószerekben sem keletkezett többségben a *Si*-termék.





**37. ábra** Az (*S*)-1-feniletilaminnal képzett iminek hidrocianálásának sztereo-szelektivitása és a metanol szerepe a cianid addíciója során

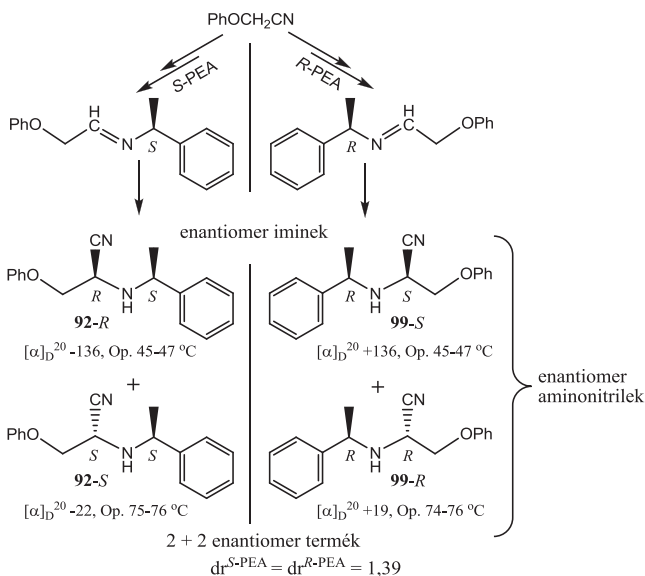
Az irodalom szerint az akirális aldehidekből képzett aminonitrilek metanolban 80 °C hőmérsékleten 3 óra alatt epimerizálódnak.<sup>116</sup>  $^1\text{H}$  NMR vizsgálatok szerint a tisztított **94-*R*** és **94-*S*** diasztereomerek metanolban szobahőmérsékleten 16 óra alatt 25 ekv. ACH cianid donor jelenlétében nem epimerizálódtak, így az izolált diasztereomerek aránya feltételezhetően a nukleofil addíció során alakult ki, nem pedig a termékek epimerizációs egyensúlyát reprezentálja. Az illékony ACH reagens alkalmazása esetén az epimerizációs elegy bepárlásával az NMR vizsgálatokhoz alkalmas tisztaságú minta nyerhető.

#### 4.5.2 Strecker és alán-Strecker reakciók királis szubsztrátokkal: kettős aszimmetrikus indukció

A Strecker-típusú reakciók sztereoselektivitása függ az aldehid és az amin reagensek, vagy a királis katalizátor szerkezetétől<sup>125</sup>, valamint a reakciókörülményektől.<sup>126</sup> A nukleofil addíció irányát a szubsztituensek sztérikus hatása és sztereoelektronikus tényezők együttesen határozzák meg, ennek megfelelően a tapasztalt sztereoselektivitások a nukleofil támadás lehetséges átmeneti állapotainak különböző modelljeivel magyarázhatók.<sup>127,128</sup> Több királis

komponens esetén a reakcióban kettős- vagy többszörös- aszimmetrikus indukció valósul meg.<sup>129</sup> Ha az új sztereocentrum kialakulásakor az imin szénatomjához és nitrogénatomjához is királis szubsztituens kapcsolódik (kettős aszimmetrikus indukció), az addíció során a prokirális reakciócentrumhoz kapcsolódó királis szubsztituensek aszimmetrikus indukciója erősítheti ('jó pár', matched pair) vagy gyengítheti ('rossz pár', mismatched pair) egymást.<sup>129,130</sup>

Akirális szubsztrátokból kiindulva az *S*-PEA illetve az *R*-PEA reagensekkel képzett iminek enantiomer viszonyban vannak egymással (38. ábra). A 2-fenoxi-acetonitrilből kiinduló Strecker-típusú reakciókban az *S*-PEA *Re*-oldali, az *R*-PEA pedig azonos mértékű *Si*-oldali szelektivitást mutatott, a reakciókban képződött diasztereomerek páronként enantiomer



**38. ábra** Az akirális 2-fenoxi-acetonitril szubsztráttal és enantiomer királis aminosokkal végzett Strecker reakcióban képződő aminonitrilek sztereokémiája és termékek fizikai-kémiai tulajdonságai

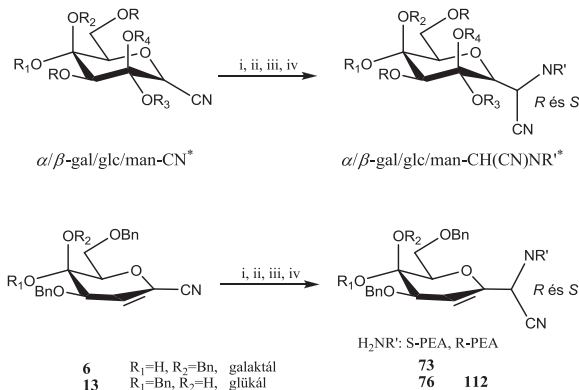
viszonyban vannak egymással (**94-*R*** és **99-*S*** illetve **92-*S*** és **99-*R***). A reakciót királis szubsztráttal azonos körülmények között (*S*)- illetve (*R*)-1-feniletilaminnal elvégezve két diasztereomer pár képződik, amelyek az akirális szubsztrátokból kiinduló szintézisekkel

ellentétben nem állnak egymással enantiomer viszonyban, mert a királis szubsztrátból az enantiomer királis aminokkal képzett iminek sem enantiomerek.

A királis szubsztrát aszimmetrikus indukciójára az enantiomer aminokkal végzett reakcióban képződött diasztereomerek arányaiból következtethetünk. A királis szubsztrát azzal az amin reagenssel alkot 'jó párt', amelyik aminnal nagyobb diasztereoselektivitás érhető el, ebben az esetben erősíti egymást a királis szubsztrát és a királis amin aszimmetrikus indukciója<sup>129</sup>

#### 4.5.2.1 Az $\alpha$ - és $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok, a 2-dezoxi- $\beta$ -D-glikopiranozil-cianidok és az 1-ciano-D-glikálok alán-Strecker reakciói

A metil védett és a benzil védett  $\alpha$ - és  $\beta$ -D-glikopiranozil-aldehidekből kiinduló Strecker reakciók az aldehidek bomlékonysága miatt alacsony hozammal eredményezték a megfelelő aminonitrileket. A glikopiranozil-cianidokból kiinduló, egy edényben végzett alán-Strecker reakció alkalmazásától a hozamok javulását vártuk. Az alán-Strecker reakcióban minden esetben előállíthatók voltak a megfelelő  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomer glikoaminonitril és glikálaminonitril származékok (39. ábra, 6. táblázat). A reakciók során az anomer szénatom epimerizációját és  $\beta$ -eliminációját nem tapasztaltuk.



**39. ábra** Alán-Strecker reakciók glikozil-cianidokkal. \*A kiindulási cianidok és aminonitril termékek szerkezeteit a 6. táblázat tartalmazza. i) 1,4 ekv. DIBAL, 30 perc - 78 °C; ii) 0,4 ekv. MeOH, 5 perc, -78 °C; iii) amin reagens, 2 óra, 20 °C; iv) cianid donor, 16 óra, 20 °C.

Az alán-Strecker reakció hozamait elsősorban az alkalmazott cianid donor határozta meg. A nátrium-cianid és az ammónium-bromid keverékének metanolos oldata cianid-forrásként (C' módszer) jó kitermeléssel alkalmazható akirális szubsztrátokkal végzett alán-Strecker reakciókban (33. ábra), glikozil-cianidok esetén azonban mindig kisebb hozamokat

**6. Táblázat** Alán-Strecker reakció glikozil-cianidokkal

Cianid	Szénhidrát váz	R-csoportok	Glikozil-aminonitrilek			
			S-PEA	BA	R-PEA	NH <sub>4</sub> Br
26	$\alpha$ -Gal	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R=Bn	100			
25	$\alpha$ -Glc	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R=Bn, R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H	79	101		
40	$\alpha$ -Gal	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R=Me	102		103	
38	$\alpha$ -Glc	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R=Me, R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H			104	
36	$\alpha$ -Man	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =R=Me, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	80			
5	$\beta$ -Gal	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R=Bn	77	105	106	71
28	2-dezoxi- $\beta$ -Gal	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =R=Bn	81			
12	$\beta$ -Glc	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R=Bn, R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H	107			
41	$\beta$ -Gal	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R=Me	108		109	
39	$\beta$ -Glc	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R=Me, R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H			110	
37	$\beta$ -Man	R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> =R=Me, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	111			

eredményezett (20-42%) (7. táblázat). Az aceton-ciánhidrinnel végzett reakciók (A' módszer) jobb hozammal, a trimetilszilil-cianiddal végzett reakciók (B' módszer) pedig közepes hozam mellett jó szelektivitással mentek végbe. A reagensek mennyiségének növelése a 25  $\alpha$ -glükózil-cianidból kiindulva a hozamok javulását eredményezte (80 %, 7. táblázat), és nem befolyásolta jelentősen a reakciók szelektivitását. A benzilaminnál kisebb méretű ammónium bromiddal alacsony szelektivitással képződnek a 71-*R/S* diasztereomerek. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -D-glikozil-cianidok alán-Strecker reakcióiban képződött diasztereomerek kromatográfiásan elválaszthatóak voltak, míg a benzil védett 2-dezoxi-D-glikozil- és D-glikál-aminonitrilek nem választathatók szét.

A reakciókat a reakciócentrumhoz legközelebbi kiralitáscentrum (anomer széncatom) konfigurációja alapján csoportosítottuk (6. és 7. táblázat). Az anomer széncatom 1,2-aszimmetrikus indukciója a várákosoknak megfelelően meghatározónak bizonyult a reakció sztereoszelektivitása szempontjából. Az  $\alpha$ -D-glikozil-cianidokból többségben a *Si*-oldali addíció termékei képződtek (79-*S*, 100-*S*, 103-*S*, 104-*S*), és az akirális szubsztrátokkal szintén *Si*-oldali szelektivitást mutató (*R*)-1-feniletilaminnal együtt alkalmazva eredményeztek magasabb diasztereoszelektivitás értékeket (7. táblázat). Az (*S*)-1-feniletilamin alkalmazásával csökkent a reakciók *Si*-oldali szelektivitása.

A  $\beta$ -D-glikozil-cianidokból az alán-Strecker reakcióban a *Re*-oldali addíció termékei képződtek többségben (**77-R**, **81-R**, **106-R**, **107-R**, **108-R**, **111-R**), az (*S*)-1-feniletilamin reagens alkalmazása esetén tapasztalható nagyobb szelektivitás. Meglepetésre az  $\alpha$ - (**40**) és  $\beta$ -anomer (**41**) tetrametil galaktozil-cianidok (*R*)-1-feniletilaminnal végzett reakcióiban egyaránt erős *Si*-oldali szelektivitás tapasztalható (**103**, dr.: 1/5.85 illetve **109**, dr.: 5.93; 7. táblázat).

**7. Táblázat** A D-glikozil-, 2-dezoxi-D-glikozil-cianidokkal és az 1-ciano-D-glikál származékokkal végzett alán-Strecker reakciók körülményei, hozam és diasztereoselektivitás értékei

	Cianid	Amin (ekv)	Cianid (ekv)	Oldószer	Módsz.	Termék	dr. <sup>a</sup> ( <i>Re/Si</i> )	Hozam (%)
$\alpha$ -glikozil	benzil	<b>26</b> <i>S</i> -PEA (5)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>100</b>	1/1,24	33
		<b>25</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>79</b>	1/2,77	55
		<b>25</b> <i>S</i> -PEA (5)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>79</b>	1/2,84	80
		<b>25</b> BnNH <sub>2</sub> (5)	NaCN (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>101</b>	1/3,78 (3,78) <sup>a</sup>	20
		<b>25</b> BnNH <sub>2</sub> (2)	TMSCN (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	<b>101</b>	1/9,69 (9,69) <sup>a</sup>	62
	metil	<b>40</b> <i>S</i> -PEA (5)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>102</b>	1,32	45
		<b>40</b> <i>R</i> -PEA (5)	NaCN (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>103</b>	1/5,85	24
		<b>38</b> <i>R</i> -PEA (5)	NaCN (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>104</b>	1/5,04	41
		<b>36</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>80</b>	1,53	71
		<b>5</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>77</b>	5,73	57
$\beta$ -glikozil	benzil	<b>5</b> BnNH <sub>2</sub> (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>105</b>	3,11 (1/3,11) <sup>a</sup>	52
		<b>5</b> <i>R</i> -PEA (2)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>106</b>	2,89	40
		<b>5</b> NH <sub>4</sub> Br (3) <sup>b</sup>	TMSCN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	<b>71</b>	2,43 (1/2,43) <sup>a</sup>	48
		<b>28</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>81</b>	4,49	62
		<b>12</b> <i>S</i> -PEA (3)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>107</b>	5,82	47
	metil	<b>41</b> <i>S</i> -PEA (5)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>108</b>	2,20	55
		<b>41</b> <i>S</i> -PEA (5)	NaCN (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>108</b>	1,76	42
		<b>41</b> <i>R</i> -PEA (5)	NaCN (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>109</b>	1/5,93	35
		<b>39</b> <i>R</i> -PEA (5)	NaCN (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	C <sup>+</sup>	<b>110</b>	1/1,32	32
		<b>37</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>111</b>	5,70	72
glikál	benzil	<b>6</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>73</b>	2,50	62
		<b>6</b> <i>S</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>c</sup>	<b>73</b>	5,03	32
		<b>13</b> <i>S</i> -PEA (3)	ACH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>76</b>	2,63	75
		<b>13</b> <i>R</i> -PEA (2)	ACH (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A <sup>+</sup>	<b>112</b>	1/1,24	64

<sup>a</sup> Akirális amin reagens esetén a főtermék konfigurációja az NMR adatokból nem határozható meg.

<sup>b</sup> Amin reagensként ammónium-bromid metanolos oldatát használtunk.

<sup>c</sup> A cianid reagens beadagolása -40 °C-on történt.

Az 1-ciano-D-glikál vegyületekkel végzett szintézisekben tapasztalt alacsony diasztereoselektivitás értékeket a nukleofil addíciós lépésben a hőmérséklet csökkentésével próbáltuk javítani. A diasztereoselektivitás ezzel a módszerrel növelhető, de a reakció hozama jelentősen csökkent.

A diasztereomerek konfigurációjának felderítése során itt is a fenilcsoport H<sub>A</sub> potonra gyakorolt eltérő mágneses árnyékoló hatását használtuk (35. ábra). A glikoaminonitrilek konfigurációjának meghatározásánál feltételeztem, hogy a sztereocentrumhoz kapcsolódó királis szénhidrát rész nincs hatással a megfigyelt protonok kémiai eltolódásának sorrendjére. A H<sub>A</sub> protonok <sup>1</sup>H NMR kémiai eltolódásai között a glikozil-aminonitrilek esetén 0.35-0.55 ppm, a glikál-aminonitrilek esetén pedig 0.10-0.20 ppm eltolódás különbség mérhető (8. táblázat). Az amin rész anizokron H<sub>B</sub> és CH<sub>3</sub> protonjainak kémiai eltolódás értékei az akirális aminonitril diasztereomereknél megfigyelt sorrendben jelentkeztek, ezzel megerősítve a H<sub>A</sub> protonok kémiai eltolódása alapján feltételezett szerkezeteket. Kivételt a 2-dezoxi (**81**, **82**) és az α-kapcsolt **100** galaktóz származék jelentett, ahol a diasztereomerek H<sub>B</sub> jeleinek kémiai eltolódás sorrendje felcserélődött. A H<sub>A</sub> és H<sub>B</sub> protonok kémiai eltolódás értékei az <sup>1</sup>H NMR

**8. táblázat** A H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub> és CH<sub>3</sub> protonok anizokron kémiai eltolódás értékei az <sup>1</sup>H NMR spektrumban

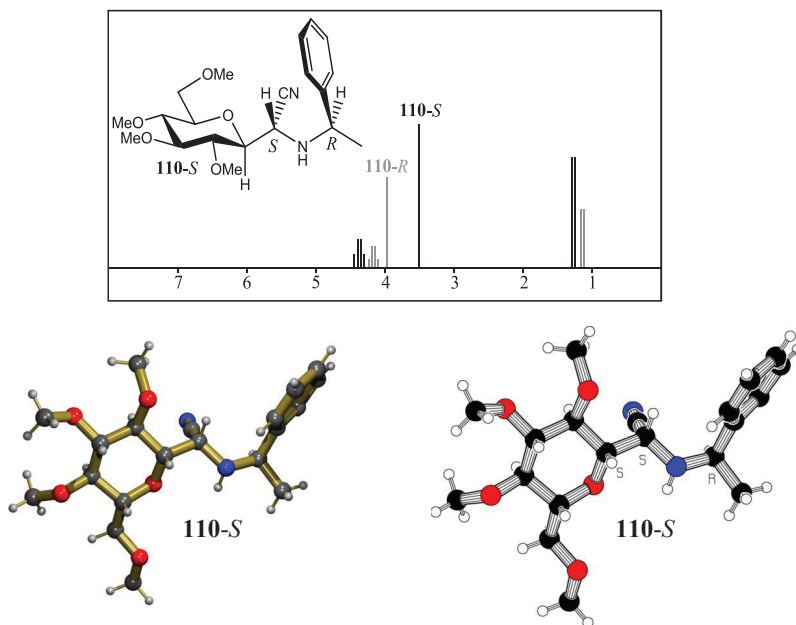
Glikozil-cianid		1H NMR δ (S-PEA)						aminonitrilek		1H NMR δ (R-PEA)					
		H <sub>A</sub>		H <sub>B</sub>		CH <sub>3</sub>		S-PEA	R-PEA	H <sub>A</sub>		H <sub>B</sub>		CH <sub>3</sub>	
		<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>			<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>
α-Gal, Bn	<b>26</b>	3.62	<b>4.02</b>	4.02	<b>4.04</b>	1.30	<b>1.29</b>	<b>100</b>	-						
α-Glc, Bn	<b>25</b>	3.58	<b>4.03</b>	4.06	<b>4.02</b>	1.32	<b>1.30</b>	<b>79</b>	-						
α-Gal, Me	<b>40</b>	3.54	<b>3.89</b>	4.04	<b>4.02</b>	1.41	<b>1.38</b>	<b>102</b>	<b>103</b>	4.07	<b>3.56</b>	4.04	<b>4.07</b>	1.33	<b>1.39</b>
α-Glc, Me	<b>38</b>	-							<b>104</b>	4.06	<b>3.52</b>	4.02	<b>4.08</b>	1.34	<b>1.41</b>
α-Man, Me	<b>36</b>	<b>3.59</b>	4.04	<b>4.06</b>	4.04	<b>1.35</b>	1.33	<b>80</b>	-						
β-Gal, Bn	<b>5</b>	<b>3.64</b>	4.07	<b>4.04</b>	3.99	<b>1.39</b>	1.25	<b>77</b>	<b>106</b>	<b>4.04</b>	3.57	<b>4.01</b>	4.07	<b>1.27</b>	1.37
β-Glc, Bn	<b>12</b>	<b>3.68</b>	3.95	<b>4.05</b>	4.01	<b>1.37</b>	1.32	<b>107</b>							
β-Gal, Me	<b>41</b>	<b>3.53</b>	3.88	<b>4.02</b>	4.01	<b>1.41</b>	1.38	<b>108</b>	<b>109</b>	4.06	<b>3.53</b>	4.05	<b>4.08</b>	1.34	<b>1.41</b>
β-Glc, Me	<b>39</b>	-							<b>110</b>	4.07	<b>3.56</b>	4.05	<b>4.07</b>	1.33	<b>1.38</b>
β-Man, Me	<b>37</b>	<b>3.68</b>	4.07	<b>4.05</b>	4.02	<b>1.41</b>	1.38	<b>111</b>	-						
2-dezoxi-Gal, Bn	<b>28</b>	<b>3.26</b>	3.63	<b>4.04</b>	4.06	<b>1.38</b>	1.33	<b>81</b>	-						
2-dezoxi-Glc, Bn	<b>27</b>	<b>3.29</b>	3.69	<b>4.05</b>	4.06	<b>1.38</b>	1.34	<b>82</b>	-						
Galaktál, Bn	<b>6</b>	<b>3.76</b>	4.01	<b>4.05</b>	3.97	<b>1.36</b>	1.31	<b>73</b>	<b>75</b>	<b>3.86</b>	3.75	<b>3.89</b>	4.07	<b>1.19</b>	1.38
Glükál, Bn	<b>13</b>	<b>3.78</b>	3.99	<b>4.05</b>	3.95	<b>1.37</b>	1.30	<b>76</b>	<b>112</b>	3.87	<b>3.78</b>	3.92	<b>4.05</b>	1.32	<b>1.39</b>

\*A nagyobb mennyiségben képződött diasztereomerek kémiai eltolódás értékei félkövér betűtípussal szedve

spektrum alapján sokszor nem állapíthatók meg a cukor metin protonok és a benzil metilén protonok átfedő jelei miatt, illetve azokban az esetekben, amikor a diasztereomerek nem választhatók szét. Ezekben az esetekben a kétdimenziós HSQC spektrumok alapján határozhatók meg a pontos kémiai eltolódás értékek, mivel a H<sub>A</sub> és H<sub>B</sub> metin protonokhoz kapcsolódó <sup>13</sup>C magok a szénhidrátváz metilén szénatomjainál jellemzően alacsonyabb

kémiai eltolódást mutatnak. A diasztereomerarány meghatározása ekkor a CH<sub>3</sub> magok 1.19-1.41 ppm kémiai eltolódású jeleinek integrálértékei alapján történhet.

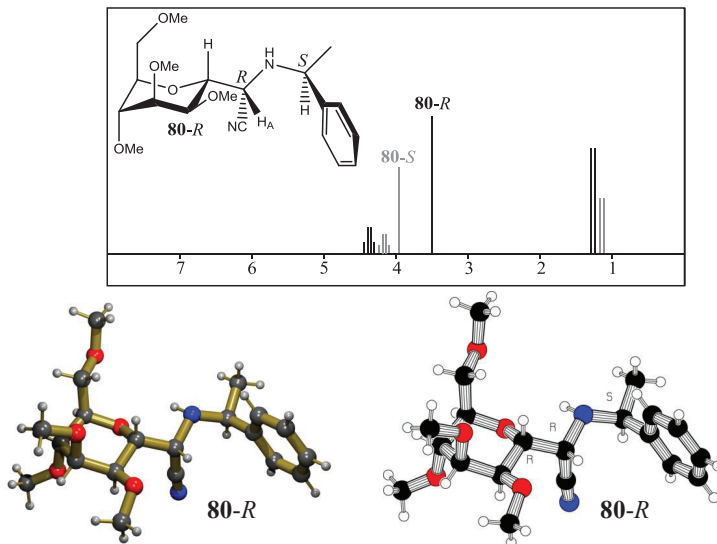
Az NMR-spektroszkópián alapuló relatív konfiguráció meghatározás módszerét két esetben sikerült röntgenspektroszkópiával megerősíteni. A **39** metil védett  $\beta$ -glükozil-cianid (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében képzett aminonitril származékai közül a nagyobb mennyiségben képződött kristályos **110-S** diasztereomert röntgenkristallográfiás vizsgálata megerősítette az új sztereocentrum *S* konfigurációját (40. ábra). A H<sub>A</sub> proton kémiai eltolódása ebben a diasztereomerben a **110-R** diasztereomerhez képest kisebb volt. A kisebb eltolódást okozó mágneses árnyékolást a fenilcsoport és a H<sub>A</sub> proton fedő térállása okozza, a fedő térállás jól látszik a **110-S** diasztereomer röntgenszerkezetében.



**40. ábra** A (*S*)-2-((*R*)-1-feniletilamino)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-acetonitril (**110-S**) röntgenszerkezete és a fenilcsoport mágneses árnyékoló hatása az <sup>1</sup>H NMR spektrumban

A **36** metil védett  $\alpha$ -mannozil-cianid (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében előállított, nagyobb mennyiségben képződött **80-R** diasztereomerének <sup>1</sup>H NMR szerkezetvizsgálata a H<sub>A</sub>

proton és a fenilcsoport fedő állását tárta fel (41. ábra), amelyet a röntgenkristallográfiás vizsgálat alátámasztott.



**41. ábra** A *(R)*-2-((*S*)-1-feniletilamino)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-acetonitril (**80-R**) röntgenszerkezete és a fenilcsoport mágneses árnyékoló hatása az  $^1\text{H}$  NMR spektrumban

A röntgenszerkezetvizsgálat szerint a szilárd **80-R** diasztereomerben a szénhidrátgyűrű meglepetésre  $^1\text{C}_4$  konformációban van.

#### 4.5.2.2 A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianidból kiinduló alán-Strecker reakció körülményeinek optimalizálása

A  $\beta$ -glikozilvegyületek aszimmetrikus indukciója az *R* diasztereomerek képződését segítette, a *Re*-oldali szelektivitás növelésének lehetőségeit és a reakciókörülmények hatását az **5** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-cianid esetén részletesebben vizsgáltuk. *R*-PEA reagenst és ACH cianid forrást alkalmazva a várakozásoknak megfelelően alacsony szelektivitással kaptuk a **106-R** diasztereomert (9. táblázat). A benzilamin alkalmazása esetén gyenge



szelektivitást tapasztaltunk **105-*R/S*** diasztereomerek képződésében. A hőmérséklet csökkentésével a hozam és a szelektivitás nem változott jelentősen. A benzilaminnál kisebb méretű ammónium bromiddal alacsony szelektivitással képződnek a **71-*R/S*** diasztereomerek. Az (*S*)-1-feniletilamin reagens alkalmazásakor a hőmérséklet csökkentésével növekedett a szelektivitás, miközben a hozamokat némileg csökkent. Tetrahidrofuran oldószerben az alán-Strecker reakció nem játszódott le, toluol oldószerben azonban -78 °C hőmérsékleten is 60%-os hozammal és kiváló szelektivitással (dr. 15.5) képződött a **77-*R*** diasztereomer.

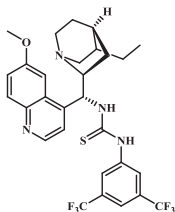
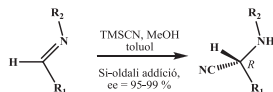
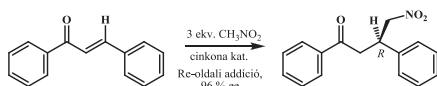
**9. Táblázat** A reakciókörülmények hatása az alán-Strecker reakcióra az **5** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-cianid kiindulási anyag esetén

Amin	Cianidforrás	Oldószer	Katalizátor	T (°C)	Hozam (%)	dr.	Termékek
<i>R</i> -PEA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	0 - 20	32	2,89	<b>106</b>
BA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	0 - 20	63	3,11*	<b>105</b>
BA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-40	59	3,78*	<b>105</b>
BA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cinkona	-40	63	3,78*	<b>105</b>
NH <sub>4</sub> Br	TMSCN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	-	0 - 20	48	2,43*	<b>71</b>
<i>S</i> -PEA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	0 - 20	57	5,73	<b>77</b>
<i>S</i> -PEA	ACH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-15	46	8,1	<b>77</b>
<i>S</i> -PEA	ACH	THF	-	THF	0	-	<b>77</b>
<i>S</i> -PEA	TMSCN	toluol	-	-78	60	15,5	<b>77</b>
<i>S</i> -PEA	TMSCN	toluol	Jacobsen	-78	62	15,1	<b>77</b>

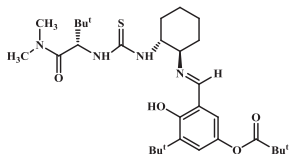
\* Akirális amin reagens esetén a főtermék konfigurációja az NMR adatokból nem határozható meg.

Az imin köztiterméken keresztül lejátszódó sztereoszelektív nukleofil addíciós reakciókban a különböző királis fémorganikus vegyületek mellett az elmúlt évtizedekben előtérbe került az organokatalizátorok alkalmazása is. Az MTA Kémiai Kutatóközpontjában fejlesztett cinkona-alapú tiokarbamid katalizátor a kisméretű akirális szubsztrátokon végbemenő Michael addíciókban<sup>131</sup>, a Jacobsen katalizátor pedig Strecker reakciókban<sup>132</sup> eredményezte nagy enantioszelektivitással a termékeket (42. ábra). A fémorganikus katalizátorok és organokatalizátorok katalitikus aktivitását a jelenlévő reagensok befolyásolhatják<sup>130</sup>, ezért ezekben a reakciókban aldehid kiindulási anyagok helyett rendszerint frissen előállított imineket alkalmaznak. A glikozil-cianidokból kiinduló alán-Strecker reakciókban a képződő aldimeinek nem izolálhatók. A katalizátort az aceton ciánhidrin cianid forrással illetve a TMSCN és metanol reakciójában *in situ* generált hidrogén-cianiddal<sup>132</sup> együtt -78 °C hőmérsékleten adtuk a frissen előállított aldimin

oldatához. Sem a cinkona-alapú, sem a Jacobsen katalizátor nem befolyásolta jelentősen a reakció szelektivitását.



cinkona-alapú katalizátor



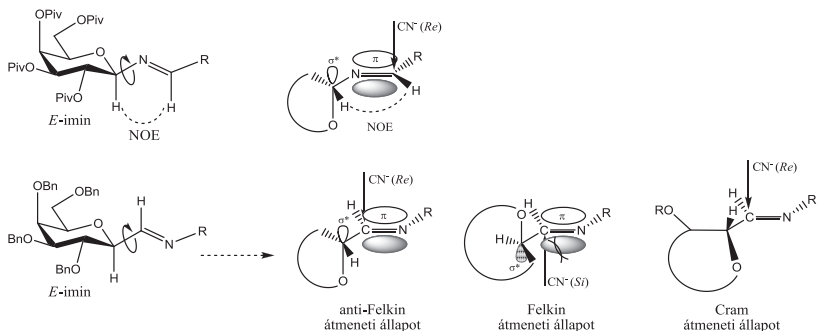
Jacobsen tiokarbamid katalizátor

#### 42. Ábra A Strecker reakciókban alkalmazott organokatalizátorok szerkezete és katalitikus aktivitása nukleofil addíciós reakciókban

A pivaloil védett  $\beta$ -D-galaktozil-aminokból akirális aldehidekkel képzett iminek aszimmetrikus indukcióját Strecker reakciókban már vizsgálták.<sup>2</sup> TMSCN cianidforrás és Lewis sav ( $\text{ZnCl}_2$ ) jelenlétében a nukleofil addíció poláros oldószerben (izopropanol vagy THF) *Si*-oldali, Lewis sav katalizátor nélkül, apoláros oldószerben ( $\text{CHCl}_3$ ) pedig *Re*-oldali szelektivitást mutatott. Az imin intermedier szerkezetét vizsgálva mind apoláros ( $\text{CDCl}_3$ ) mind poláros ( $\text{THF-d}_8$ ) oldószerben erős NOE kölcsönhatás mérhető az anomer hidrogén és az aldimin hidrogénje között. A hidrogének térbeli közelségét *E*-iminekből kiindulva az anomer szénatom és a gyűrűs oxigén közötti  $\sigma^*$ -pálya és a nitrogén felől elektronban gazdag  $\pi_{\text{N}=\text{C}}$ -pálya kölcsönhatásával magyarázták.<sup>2</sup> Az alán-Strecker reakció átmeneti termékeiben is kialakulhat hasonló kölcsönhatás a  $\sigma^*_{\text{CO}}$ -pálya és a szénatom felől a nitrogénnél elektronban szegényebb  $\pi_{\text{C}=\text{N}}$ -pálya között (43. ábra).

A *C*-( $\beta$ -D-glikozil)metilén-imin intermedieren keresztül lejátszódó,  $\beta$ -aminosav észtereket eredményező Mannich és Reformatszkij, valamint a dihidropirimidin származékokat eredményező Biginelli reakciókban, illetve a  $\beta$ -laktámokat eredményező Staudinger [2+2] imin-ketén cikloaddíciókban a nukleofil addíciók *Re*-oldali szelektivitását figyelték meg.<sup>133</sup> Az *R* diasztereomerek képződése az ismertebb modellek közül az anti-Felkin vagy a Cram-kelát modellel értelmezhető. Mivel a kelátképző komponenst nem tartalmazó Strecker

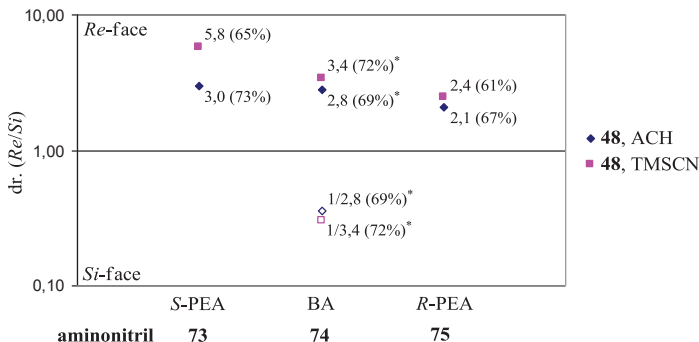
reakciókban is *Re*-oldali szelektivitással megy végbe a nukleofil addíció (az alán-Strecker reakcióban képződő alumínium-amid potenciálisan kelátképző lehet) a Cram-kelát átmeneti állapot kizárható. Figyelembe véve az anomer szénatom melletti gyűrűs metincsoport nagy térigényét a Felkin-típusú átmeneti állapot nem valószínű, a *Re*-oldali szelektivitás így az anti-Felkin vagy a módosított Cram modellel (nem az oxigén a legnagyobb térigényű csoport) értelmezhető (43. ábra).



43. ábra Az iminekre történő nukleofil addíció sztereokémiai értelmezése

#### 4.6 A benzil védett 1-formil-D-galaktál kiindulási anyaggal végzett Strecker reakciók sztereokémiája

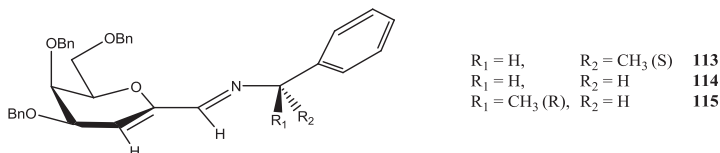
A 48 1-formil-D-galaktál aszimmetrikus indukcióját *S*-PEA, *R*-PEA és az akirális benzilamin reagensekkel vizsgálva (44. ábra) azonos reakciókörülmények között az *S*-PEA alkalmazása esetén tapasztaltuk a nagyobb diasztereoselektivitás értékeket (jó pár). Az *R*-PEA reagenssel végzett szintézisekben a nukleofil addíció nem a várt *Si*-oldali szelektivitást mutatta, ami a galaktál szubsztrát erős *Re*-oldali szelektivitását jelzi (44. ábra). Hasonló eredményt mutattak az ACH és a TMSCN cianid-forrást alkalmazó szintézisek is. Ennek ismeretében a benzilaminnal végzett reakció esetén is a *Re*-oldali addícióval képződő termék (74) többsége valószínűsíthető, bár az NMR-spektrum ebben az esetben nem ad információt a relatív konfigurációról.



**44. ábra** Az 1-formil-D-galaktál kiindulási anyaggal végzett Strecker reakciók *Re/Si* diasztereoselektivitása és hozama. \*Akirális benzilamin alkalmazásakor a *Re*- és *Si*-oldali addíció is lejátszódhat.

A képződött diasztereomerek oszlopkromatográfiával nem választhatók szét, ezért a **73** aminonitril diasztereomerek epimerizációját csak a diasztereomerek (**73-R** és **73-S**) elegyével tudtam vizsgálni. Az (*S*)-1-feniletilaminnal diklórmetán oldószerben képzett diasztereomereket metanolban ACH jelenlétében szobahőmérsékleten vizsgálva 16 óra alatt nem tapasztaltam a diasztereomerarány megváltozását (lásd **4.5.1.1**, 43. oldal).

A Jacobsen és a cinkona-alapú katalizátor (42. ábra) szelektivitásra kifejtett hatását a **48** aldehid és az amin reagensek reakciójában frissen előállított iminekből (**113-115**, 45. ábra) kiindulva diklórmetán oldószerben vizsgáltam (10. táblázat).



**45. ábra** A tiokarbamid katalizátor jelenlétében végzett hidrocianálási reakciók imin szubsztátjai

A köztitermék iminek tapasztalataink szerint az aldehideknél kevésbé stabil molekulák. Míg az 1-formil-glikálok hűtőben hetekig tárolhatók, a glikál iminek néhány nap alatt  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

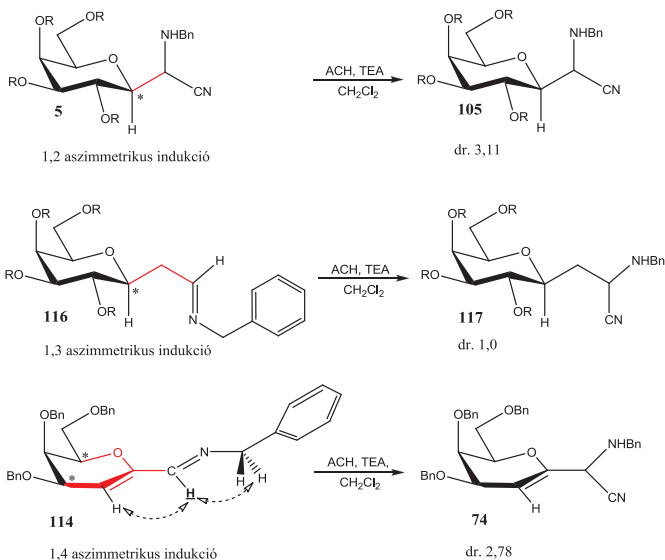
hőmérsékleten is bomlanak. A **113-115** aldiminek 1-formil-D-glikálokból minimális aminfelesleg és szárítószer jelenlétében állíthatók elő. Szűrés és kíméletes bepárlás után deuterált  $\text{CDCl}_3$  oldatban NMR spektroszkópiával vizsgálhatók. A Strecker reakcióhoz a hidrogén-cianidot külön edényben, TMSCN és metanol reakciójában állítottunk elő<sup>132</sup>. Az aldehid szubsztrátból kiinduló Strecker reakciókkal összehasonlítva a katalizátorok jelenlétében hasonló körülmények között végzett reakciókban némileg magasabb hozamokat tapasztaltunk, de a reakció szelektivitása nem változott.

**10. Táblázat** A királis aminok és a tiokarbamid katalizátorok hatása az 1-C-formil-D-galaktálból (**48**) kiinduló Strecker reakció diasztereoszелеktivitására

Szubsztrát	Amin (1.05 ekv.)	Katalizátor	HCN (1.25 ekv.)	Termék	Hozam (%)	Re/Si
<b>48</b>	S-PEA	-	TMSCN	<b>73</b>	65	5.82
<b>48</b> + S-PEA → <b>113</b>	-	Jacobsen (0,02 ekv.)	TMSCN	<b>73</b>	78	4.80
<b>48</b>	BA	-	TMSCN	<b>74</b>	72	3.36*
<b>48</b> + BA → <b>114</b>	-	Cinchona (0,1 ekv.)	TMSCN	<b>74</b>	77	2.85*
<b>48</b>	R-PEA	-	TMSCN	<b>75</b>	61	2.44
<b>48</b> + R-PEA → <b>115</b>	-	Jacobsen (0,02 ekv.)	TMSCN	<b>75</b>	77	2.11

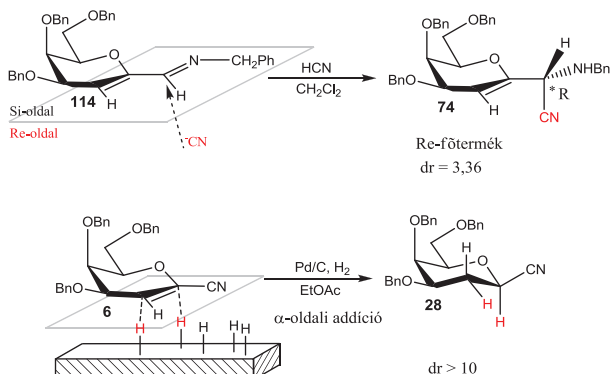
\* Akirális amin reagens esetén a főtermék konfigurációja az NMR adatokból nem határozható meg.

A királis indukció mértékét a prokirális reakciócentrum és a legközelebbi kiralitáscentrum távolsága alapvetően befolyásolja. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -D-glikozil-aldehidekből illetve cianidokból kiinduló Strecker-típusú reakciók esetén a köztitermék aldiminekben az imin szénatom egy kötés távolságra van a legközelebbi kiralitáscentrumtól (anomer szénatom), és a szénhidrát 1,2-aszimmetrikus indukciója miatt akirális aminokkal is tapasztalható szelektivitás (45. ábra). A prokirális imin szénatom és a legközelebbi kiralitáscentrum a benzil védett  $\beta$ -galaktozil-acetaldehid és benzilamin reakciójában képződött iminben (**116**) két kötés távolságra van (1,3-aszimmetrikus indukció), az irodalom szerint<sup>22</sup> azonban a metilénsoport kettő szén-szén kötése körüli szabad rotáció miatt az aminonitril termékek (**117**) 1:1 arányban képződnek (45. ábra). A **113-115** D-galaktál származékokban az imin szénatomjától három kötés távolságra vannak a legközelebbi királis szénatomok (1,4-aszimmetrikus indukció), a reakciókban mégis tapasztalható sztereoszелеktivitás. Irodalmi előzmények hiányában a glikál-aldiminek 1,4-aszimmetrikus indukcióját a **48** aldehid és a benzilamin reakciójában képződő **114** aldimin szerkezetének vizsgálatával próbáltuk értelmezni.



**45. ábra** A benzilammal képzett 1-C-glikozil-aldiminek aszimmetrikus indukciója hidrocianálási reakciókban

A **114** iminben a két konjugált kettős kötés protonjának helyzetét az imin szénatomján lévő proton szelektív gerjesztésével vizsgáltuk. Erős NOE-kölcsönhatás mérhető a szénhidráttrész kettőskötésének protonjával (H-2), ami a konjugált kettős kötések 'transz' helyzetét valószínűsíti (45. ábra). Az imin CH protonja erős NOE kölcsönhatást mutat az amin metilén hidrogénjeivel is, ami a termodinamikailag stabilabb *E*-iminnek jelenlétére utalhat. A HSQC spektrumban nem található *Z*-imin jelenlétére utaló jel. A **114** iminben a transz helyzetű C=N imin kettőskötés és a glikál kettős kötés egy síkban vannak. A **6** 1-cianoalaktál redukciója során a hidrogén addíciója és a Strecker reakciókban a cianid nukleofil addíciója azonos síkban lévő diasztereotóp felületeken, azonos oldali szelektivitással játszódik le (46. ábra). A redukció során a reakció- és a kiralitáscentrum távolsága kisebb, mint a nukleofil addíció esetén, amit a tapasztalt diasztereoselektivitás értékek is mutatnak. A *Si*-oldali addíció valószínűségét a nagyobb szterikus gátlás csökkenti.



46. Ábra Az 1-ciano-D-galaktál redukciójának és Strecker reakciójának sztereokémiája

#### 4.7 A Strecker és az alán-Strecker reakciók összehasonlítása

(S)-1-Feniletilamin és aceton-ciánhidrin reagensek alkalmazásakor a Strecker és alán-Strecker reakciók hasonló sztereoselektivitással játszódnak le, ezért feltételezhető, hogy az alán-Strecker reakciókban a cianid addíciót megelőző lépések során képződött melléktermékek nem befolyásolják jelentősen a reakció sztereoselektivitását (11. táblázat). Azonban az alán-Strecker reakció hozamai jelentősen felülmúlják az aldehid köztiterméken keresztül, külön lépésben végzett redukzív hidrolízis és Strecker reakció összesített termeléseit.

11. Táblázat Az (S)-1-feniletilamin reagenssel végzett Strecker és alán-Strecker reakciók összehasonlítása

Cianid szubsztát	Reduktív h. hozam	Strecker reakció hozam	dr. (Re/Si)	Strecker reakció összhozam	alán-Strecker r. dr. (Re/Si)	alán-Strecker r. hozam	Termék
<b>6</b> Galaktál, Bn	63%	73%	3,00	46%	2,50	62%	<b>73</b>
<b>13</b> Glükál, Bn	52%	43%	1,24	22%	2,63	75%	<b>76</b>
<b>25</b> $\alpha$ -Glc, Bn	-*	-*	1/1,35	25%	1/2,77	55%	<b>79</b>
<b>36</b> $\alpha$ -Man, Me	-*	-*	2,00	13%	1,53	71%	<b>80</b>
<b>5</b> $\beta$ -Gal, Bn	-*	-*	3,30	17%	5,73	57%	<b>77</b>
<b>28</b> 2-dezoxi-Gal, Bn	53%	62%	5,17	33%	4,49	62%	<b>81</b>
<b>27</b> 2-dezoxi-Glc, Bn	59%	36%	8,25	21%	5,93	53%	<b>82</b>

\*Az aldehid köztiterméket nem izoláltam, a Strecker reakcióhoz a redukatív hidrolízis nyertermékeit használtam.

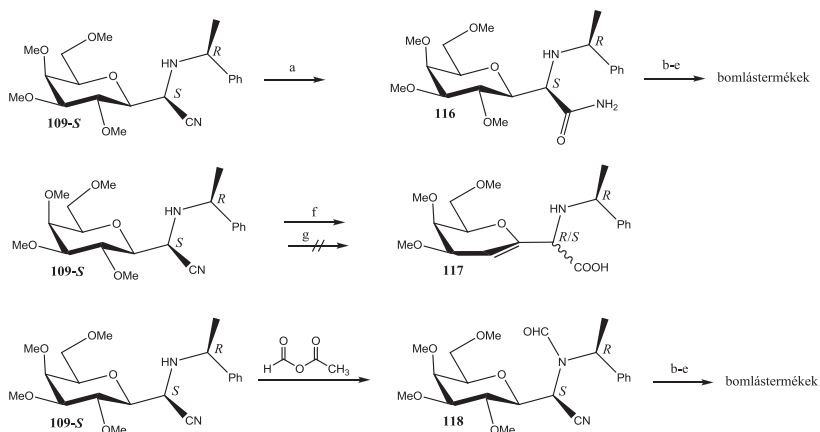
#### 4.8 Származékképzési reakciók 2-amino-2-*C*-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilekből

A 2-amino-2-*C*-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek hidrolízisével a *C*-glikozil-glicin származékok, a lítium alumínium-hidriddel végzett redukációjával pedig a megfelelő diamin származékok előállítását terveztük. Ezek a potenciálisan biológiailag aktív vegyületek<sup>25-27</sup> peptidek amino- vagy karboxiterminális végéhez kapcsolva módosíthatják a peptidek farmakológiai tulajdonságait. A diaminokból gyulladásgátló hatással rendelkező imidazolinek<sup>27</sup> analógjai állíthatók elő benzaldehid és *N*-bróm-szukcinimid reagensek jelenlétében végzett gyűrűzárási reakcióban<sup>24</sup>.

##### 4.8.1 Kísérletek *C*-glikozil-glicinek előállítására 2-amino-2-*C*-glikozil-acetonitrilekből

A *C*-glikozil glicin származékok előállítását elsőként a *C*-glikozil alaninok szintézisében használt irodalmi módszer<sup>22</sup> alapján kíséreltük meg a hidrolízissel szemben ellenállóbb metil védett **109-S** aminonitril származékkal. A módszer szerint a szénhidráthoz kapcsolt  $\alpha$ -aminonitril származékot MeOH/HCl elegyben a megfelelő metilészterre alakították, amelyből lítium hidroxidos hidrolízissel nyerték a karbonsavat végül az *N*-benzilcsoportot az amino funkcióról hidrogénezéssel Pd(OH)<sub>2</sub>/C katalizátor jelenlétében távolították el. Kísérleteinkben modellvegyületeként a metil védett (*S*)-2-*C*-( $\beta$ -D-galaktopiranozil)acetonitrilt (**109-S**) használva a nitril funkciós csoport metilészterre alakítása során nem az észter hanem a megfelelő amid (**116**) képződése játszódott le (47. ábra). E vegyület további, különböző körülmények között végzett savas hidrolízisével viszont nem a várt karbonsav képződött hanem több termék keletkezett valószínűleg a savas körülmények között lejátszódó retro-Strecker reakcióban.<sup>134</sup> A **109-S** aminonitril bázikus hidrolízise (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EtOH, 1 hét) során a ciano csoport karbonsavvá történő hidrolízise mellett 2-metoxi eliminációval képződő glükál diasztereomerek képződését detektáltuk. Sztöchiometrikus nátrium-metilát jelenlétében néhány óra alatt nem történt reakció. A feltételezett retro-Strecker reakciók elkerülésére a **109-S** aminonitril származékot először hangyasav-ecetsav vegyesanhidriddel kiváló hozammal (90%) *N*-formil származékká alakítottuk<sup>135</sup>. A formamid származék ciano csoportjának különböző savas körülmények között végzett hidrolízise minden esetben bomlástermékek elegyét eredményezte.





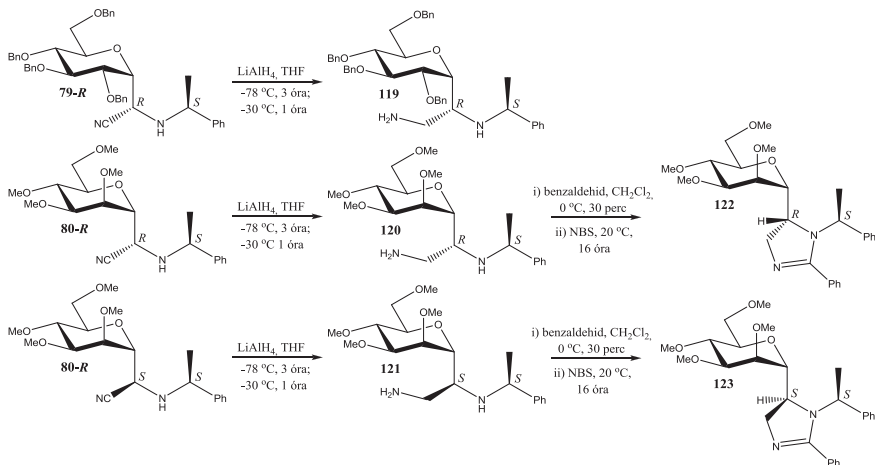
**47. Ábra** A metil védett **109-S** galaktozil aminonitril hidrolízise. a) HCl/MeOH, 0 - 20 °C  
b) 6N HCl, 70 °C<sup>119</sup>; c) 65% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 50 °C<sup>135</sup>; d) PTSA/MeOH, 80 °C<sup>136</sup>; e) AcOH/cc. HCl, 80 °C; f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EtOH, 20 °C; g) NaOMe, MeOH, 0 - 20 °C.

Az aminonitrilek ciano csoportjának hidrolízise során alkalmazott erősen savas körülmények következtében lejátszódó retro-Strecker reakció valamint a szénhidrát védőcsoportok esetleges hidrolitikus hasadása miatt a ciano csoport karboxillá alakítását a jövőben kemoenzimátikus módszerrel tervezzük. Az irodalomból ismert, a talajból izolált *Rhodococcus rhodochrous* PA-34 nitrilázsal<sup>137</sup> számos  $\alpha$ -aminonitril aszimmetrikus hidrolízise katalizálható, így a leucin előállításakor a racém  $\alpha$ -amino-izokapronitrilből szelektíven nyerhető az L-leucin (L/D enantiomer arány 60).<sup>138</sup> A kereskedelemben kapható tisztított enzimmel tervezzük a hidrolízis reakciók elvégzését.

#### 4.8.2 A C-glikozil-etilén-diamin és a 4-C-glikozil-imidazol származékok szintézise

A 2-C-glikozil-2-amino-acetonitrilek lítium-alumínium-hidriddel tetrahidrofuránban végzett redukciója a megfelelő C-glikozil-etilén-diamin származékokat (**120**, **121**) közepes hozammal (58-65%) eredményezte (48. ábra). A reakció során az *O*- és *N*-benzil védőcsoportok stabilnak mutatkoztak, nem tapasztaltunk sem epimerizációt sem  $\beta$ -eliminációt. A diasztereomer mannozil-diaminok (**120**, **121**) benzaldehid és N-bróm

szukcinimid reagensek jelenlétében 5-C-glikozil-imidazolinszármazékokká (**122**, 52%; **123**, 67%) alakíthatók.<sup>24</sup> Az aminonitrilek esetében megfigyelt kémiai eltolódás-relatív konfiguráció összefüggés a diaminok (**120**, **121**) esetén is megfigyelhető, az imidazolin diasztereomerek (**122**, **123**) esetében viszont a H-7 magok kémiai eltolódása között már nincs jelentős különbség.



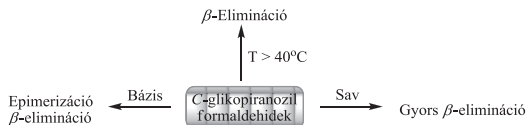
48. ábra C-Glikozil-etiléndiaminok és C-glikozil-imidazolinek előállítása

## 5. Összefoglalás, az eredmények hasznosításának lehetőségei

A munka során irodalomban nem ismert glikozil-cianidok (7 vegyület), C-glikozil-formaldehidek (14 vegyület), 2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)-2-amino-acetonitrilek (27 diasztereomer pár, 54 vegyület), glikozil-etilén-1,2-diaminok (3 vegyület) és glikozil-imidazolinek (2 vegyület) előállítását és karakterizálását végeztük el.

Általános módszert dolgoztunk ki a benzil, a metil, és az allil védett glikozil-cianidok 1-C-glikozil-formaldehid származékká alakítására. A glikozil-cianidok diizobutilaluminium-hidrid (DIBAL-H) reagenssel -78 °C hőmérsékleten diklórmetánban történő redukciója és az azt követő 1M ammónium-klorid oldattal 0 °C-on végzett hidrolízis a megfelelő glikozil-aldehideket eredményezte. Az instabilitásuk ellenére Mannich, Reformatszkij, Hantsch vagy Biginelli reakcióban is alkalmazott<sup>133</sup> különböző glikozil-aldehidek stabilitását az irodalmi

előzmények<sup>79</sup> tükrében vizsgáltuk (48. ábra). Az 1-C-formil-glikozilvegyületek vízmentes közegben 0,2 ekv. DBU hatására néhány óra, 0,2 ekv. TFA hatására pedig pillanatszerűen alakulnak át a megfelelő glikálszármazékká. A glikozil aldehidek hőérzékenysége már 40 °C hőmérsékleten megfigyelhető. A metil védett származékok a kromatográfia és a tárolás során is stabilabbnak mutatkoztak.



**48. ábra** A C-glikopiranozil-formaldehidek reakciókészsége

A  $\beta$ -elimináció a nem védett glikozil-cianidok benzilezése közben is lejátszódott, melynek mértéke függött a C-2 szubsztituens térállásától.

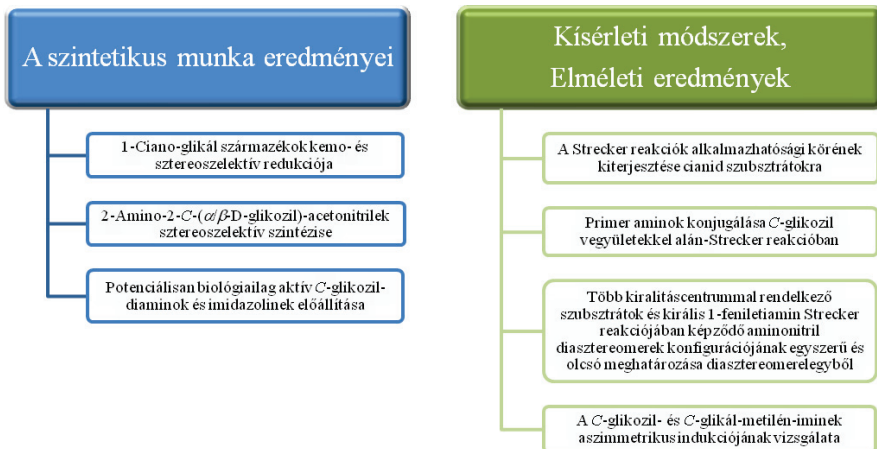
Az alán-Strecker reakció szintén általánosan alkalmazható módszer  $\alpha$ -aminonitrilek előállítására. Az alán-Strecker reakcióban az intermedier iminek előállítása nem aldehidekből, hanem cianidokból történik, az aldehideknél stabilabb és könnyen hozzáférhető  $\alpha$ - és  $\beta$ -glikozil-cianidok redukciót és transziminálási lépést alkalmazva az aldehidekhez hasonlóan imin ekvivalensként alkalmazhatók Strecker reakciókban. A szintetikus munka során az alán-Strecker reakció kifejlesztésével kiterjesztettük a Strecker reakció alkalmazhatósági körét, így lehetőség nyílt aminocsoportot tartalmazó biológiailag aktív vegyületek (peptidek, gyógyszerhatóanyagok) C-glikozil származékainak előállítására az aglikonok farmakológiai tulajdonságainak javítása céljából.

A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikozil)acetonitrilek illetve a lítium-alumínium-hidriddel végzett redukciójuk során képződő C-glikozil-etilén-diamindiamin származékok pedig karbonsav funkcióval rendelkező vegyületekkel (peptidek karboxiterminális csoportja) képezhetnek hidrolitikusan stabil glikokonjugátumokat, de kiindulási anyagai lehetnek más típusú glikomimetikumok (C-glikoaminosavak, glikozil-imidazolinek, C-nukleozid analógok) szintézisének is.

A C-glikozil-metilén-imin szubsztráton végbemenő Strecker típusú reakciók sztereokémiai vizsgálatai a különböző metil és benzil védett cukor szubsztrátok anomer szénatomjának kiemelt szerepét mutatták, az  $\alpha$ -anomer iminekből főként a *Si*-oldali cianid addíció *S*-konfigurációjú  $\alpha$ -aminonitril származékai, a  $\beta$ -anomer iminekből pedig főként a *Re*-oldali cianid addíció *R*-konfigurációjú termékei képződtek. Az  $\alpha$ -anomerek az (*R*)-, a

$\beta$ -anomerek az (S)-1-feniletilamin együttes alkalmazása esetén eredményeztek nagyobb szelektivitást.

A Strecker típusú reakciók sztereokémiai vizsgálatai C-glikokonjugátumok sztereoszелеktív szintézisének tervezésében nyújthatnak segítséget. A munka során a relatív konfiguráció meghatározására illetve a diasztereoszелеktivitás növelésére alkalmazott módszer alkalmas lehet más imin köztiterméken keresztül végbemenő reakció (Mannich, Ugi, stb.) sztereokémiai vizsgálataira illetve sztereoszелеktivitásának növelésére.



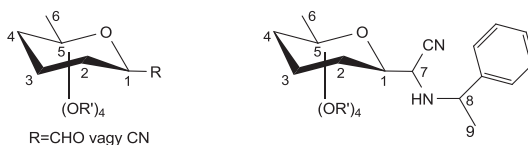
## 6. Kísérleti rész

### 6.1 Alkalmazott műszerek, vegyszerek, analitikai módszerek

A szintézisekben használt reagenseket és oldószereket a Sigma-Aldrich Kft-től és a Reanal Rt-től vásároltuk. Az  $\alpha$ -D-glükózt, az  $\alpha$ -D-galaktózt, továbbá az oszlopkromatográfiás tisztításhoz használt szilikagélt (Kieselgel 60, 0.040-0.063 mm), valamint a vékonyrétegekromatográfiás lapokat (DC-Alurolle, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) a Merck Kft-től szereztük be. Az oldószerek vízmentesítése standard irodalmi módszerek szerint történt.

A tömegspektroszkópiás felvételekhez Perkin-Elmer Sciex API 2000, Triple Quad tandem MS, Turbo Ion Spray ionforrással felszerelt tömegspektrométert használtunk. A tömegspektroszkópiás méréseket minden termék esetében elvégeztük. Az IR spektrumokat AVATAR 320 FT-IR (Thermo –Nicolet Corporation, USA) spektrométeren készítettük. A forgatóképesség méréseket AA-10R Automatic Polarimeter (Optical Activity LTD, England) készüléken mértük. Az <sup>1</sup>H NMR felvételek Varian Unity Inova (400 MHz), Varian Gemini-3000 (300 MHz) és Varian Gemini-2000 (200 MHz) (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spektrométeren készültek. A röntgenkriisztallográfiás mérések R-AXIS-RAPID diffraktométerrel (grafit monokromátor; Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 0.71075 Å) 103 K hőmérsékleten történtek.

A szintetizált szénhidrátvegyületek elnevezésében és szerkezetazonosítás során az NMR spektrumokban a hidrogénatomok és a szénatomok megjelölésére az alábbi sorszámozást alkalmaztam:



## 6.2 Glikozil-cianidok és aldehidek előállítása és a szintézisek során alkalmazott általános módszerek

**Benzilezés.** A szénhidrát *N,N*-dimetilformamidos oldatához (10 ml/mmol) oldjuk, jégűtés és kevertetés közben 30 perc alatt hozzáadjuk az előzőleg hexánnal mosott nátrium-hidrid (1.5 ekv/OH csoport, 60%-os olajos szuszpenzió). Tíz perc kevertetés után az elegyhez csepegtetőtölcsérből 30 perc alatt hozzáadjuk a benzil-bromidot (2.0 ekv/OH csoport) . A jégűtést eltávolítva az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertetjük. A nátrium-hidridet jégűtés mellett metanol (200 ml/mol NaH) hozzáadásával elbontjuk, az oldószert először víz-, majd motorvákuumban 50 °C-on lepároljuk. A maradékot diklórmétánban (10 ml/mmol szénhidrát) oldjuk, amit vízzel (3x5 ml/mmol szénhidrát) mosunk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, majd bepároljuk.

**Zemplén dezacetilezés.** Az acetyl védett szénhidrátot absz. metanolban (4 ml/mmol szénhidrát) oldjuk, majd jégűtés mellett hozzáadjuk a frissen desztillált absz. metanolból készült nátrium-metilát oldatot (0.05 ekv. nátriumból), majd 0 °C-on kevertetjük az elegyet. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük, a reakció végbemenetele után (30-120 perc) metanollal mosott számított mennyiségű Amberlite IR-120 gyantát adunk az elegyhez (2 ml/mmol nátrium), és 30 percig kevertetjük. A gyantát kiszűrjük, metanollal mossuk, majd a szűrletet bepároljuk.

**Anomer hidroxilcsoport metilezése.** A szénhidrát metanolos (3.0 ml/mmol szénhidrát) oldatához, majd metanollal mosott Amberlite IR-120 gyantát (0.36 g/mmol szénhidrát) adunk és az elegyet, 90 °C-on 10 órát refluxoltatjuk. A gyantát kiszűrjük, a metanollal mossuk, és az oldószert lepároljuk.

**Anomer metoxics csoport hidrolízise.** A szénhidrát ecetsavas oldatához (7 ml/mmol szénhidrát), majd 4N kénsavat adunk (4.5 ml/mmol szénhidrát), és az elegyet 95 °C-on 18 órát kevertetjük. Az elegyet vízzel hígítjuk (10 ml/mmol szénhidrát) és diklórmétánnal (3x4 ml/mmol szénhidrát) extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, majd az oldószert lepároljuk.

**Cianidok redukzív hidrolízise DIBAL-H reagenssel** (saját módszer). A glikozil-cianidot (0.2 mmol) száraz diklórmétánban oldjuk (3 ml), majd -78 °C-on, N<sub>2</sub> alatt üvegfejskendővel hozzáadjuk a DIBAL-H reagenst (diizobutil-alumínium-hidrid 1 M koncentrációjú diklórmétános oldata, 280 µL, 0.28 mmol, 1.4 ekv.) és az elegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután diklórmétánnal (10 ml) hígítjuk, majd 10 percig 0 °C-on 1M NH<sub>4</sub>Cl oldattal (8 ml) kevertetjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist diklórmétánnal mossuk, majd a szerves fázist magnézium szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, az oldószert alacsony hőmérsékletű vízfürdőn (T < 35 °C) lepároljuk. A nyerterméket általában tisztítás nélkül használjuk a következő reakcióban. A minták NMR analíziséhez a nyerterméket szilikagél flash kromatográfiával hexán-etilacetát oldószerelegyet alkalmazva tisztítjuk. A glikozil-aldehidek szilikagélen bomlanak, a tisztítást érdemes minél rövidebb idő alatt elvégezni.

#### **Redukzív hidrolízis és az aldehidek 1,3-imidazolin származék formájában történő izolálása** (saját módszer)

A glikopiranozil-cianidot (0.2 mmol) száraz diklórmétánban oldjuk (3 ml), majd -78 °C-on, N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a DIBAL-H reagenst (diizobutil-alumínium-hidrid 1 M koncentrációjú diklórmétános oldata, 280 µL, 0.28 mmol, 1.4 ekv.) és az elegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten kevertetjük. A hűtést fenntartva 1.8 ekv. ecetsavat (21 µL, 0.36 mmol, 1.8 ekv.) adunk az elegyhez, amit 5 perc kevertetés követ. Ezután az N,N'-difeniletilén-diamin (85 mg, 0.4 mmol) metanosos oldatát (3 ml) adjuk az elegyhez, és a hűtést megszüntetve egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertejük. A reakcióelegyet diklórmétánnal (20 ml) hígítjuk, majd 1M NH<sub>4</sub>Cl oldattal (15 ml) mossuk. A szerves fázist magnézium szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk.

#### **A $\beta$ -eliminációs vizsgálatok**

Az aldehid  $\beta$ -eliminációjának vizsgálatához NMR-csőben 29 mg (0.005 mmol) aldehidet 700 µL deutériált kloroformban oldottunk. Az aldehidek termikus  $\beta$ -eliminációjának vizsgálatához a mérőfejet 40 °C hőmérsékletre termosztáltuk. A kinetikai mérés során a <sup>1</sup>H-NMR spektrumok felvétele 20 másodperces mérésekkel történt, amelyet 160 másodperces szünetek követtek. A 0,2 ekv. DBU bázis jelenlétében végbemenő eliminációt szintén 40 °C hőmérsékleten vizsgáltam, A kinetikai mérés során a <sup>1</sup>H-NMR spektrumok felvétele 30

másodperces mérésekkel történt, amelyet 270 másodperces szünetek követtek. A 0,2 ekv. TFA sav jelenlétében az elimináció 5 perc alatt lezajszódott

### 6.3 Glikozil cianidok előállítása

#### $\alpha$ -D-Galaktóz-pentaacetát (1)

Az  $\alpha$ -D-galaktopiranoz (20.0 g, 0.112 mol) és az ecetsavanhidrid (200 ml) kevertetett elegyéhez 30 perc alatt jégűtés mellett hozzáadjuk a jódot (1.4 g). Az elegyet 0 °C-on 2 órán át, majd egy hétvégén keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az anhidridet vízvákuumban lepároljuk, majd a maradékot diklórmétánban (200 ml) oldjuk és nátrium-tiosulfát oldattal (2x100 ml), végül vízzel (100 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrjük, az oldószert lepároljuk. A maradékot (kb. 44 g olaj) etil-acetátban (60 ml) oldjuk és hexán (100 ml) hozzáadásával zavarosodásig hígítjuk. A kristályosodás megindulása után egy éjjelen át hűtőben állni hagyjuk. A termék (26.7 g, 62%) színtelen kristályos anyag. Op: 81-84 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  104.5 (c 3.20 g,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.33 (hexán-EtOAc 1:1); MS (ESI):  $m/z$  391.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### $\alpha$ -D-Acetobrom-galaktóz (2)

A hidrogén-bromid 33%-os ecetsavas oldatát (20 ml) ecetsavanhidriddel (0.4 ml) egy éjszakán át kevertetjük, majd hozzáadjuk a D-galaktóz-peracetát (10.0 g, 25.6 mmol) száraz diklórmétános (30 ml) oldatához. A lombikot üveg dugóval lezárjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 2.5 órán át kevertetjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük (hexán:etil-acetát, 1:1). A reakcióelegyet hideg diklórmétánnal (100 ml) hígítjuk és egy mélyhűtőben előhűtött választótölcsérbe öntjük és jéghideg desztillált vízzel (3x200 ml) extraháljuk. A kirázást jéghideg telített  $\text{NaHCO}_3$ -al (2x200 ml) megismételjük. A szerves fázist szárítjuk ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrjük, majd az oldószert lepároljuk először vízsugár vákuumban, majd motorvákuumban 30 °C-os fürdőhőmérsékletnél. A termék (9.0 g, 85%) sűrű szirup.  $R_f$  0.42 (hexán-EtOAc 1:1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.14 (m, 2H, CH), 4.48 (t, 1H,  $J$  6.6 Hz, CH), 5.04 (dd, 1H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz,  $J_{2,3}$  4.0 Hz H-2), 5.40 (dd, 1H, CH), 5.51 (m, 1H, CH), 6.69 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1).

#### 2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (3)



### **(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptononitril)**

A **2**  $\alpha$ -D-acetobrómgalaktozt (9.0 g, 21.9 mmol) száraz nitrometánban (45 ml) oldjuk és hozzáadjuk a higany(II)cianidot (5.53 g, 21.9 mmol) és az elegyet 2 napon át szobahőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt kevertetjük. A reakcióelegyet üvegszűrőbe rétegzett Celiten keresztül leszűrjük és a Celitet nitrometánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk (88 ml) és 1 M KBr oldattal (2x22 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>) és az oldószer vízvákuumban lepároljuk. A maradékot (7.2 g) diklórmétánban (18 ml) oldjuk és éter hozzáadásával (60 ml) indítjuk meg a kristályosodást (hűtés mélyhűtőben), a kivált kristályokat szűrjük. A termék: 5.3 g (68%) fehér kristályos anyag. Op.: 166-169 °C,  $Op_{\text{irod.}}: 169-170\text{ }^{\circ}\text{C}^{33}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} 35.0$  (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \text{irod. } 35.7$  (c 3.74, CHCl<sub>3</sub>)<sup>33</sup>;  $R_f$  0.47 (hexán-EtOAc 7:3); MS (ESI):  $m/z$  380.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.99 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.95 (t, 1H,  $J_{5,6a}$  6.3 Hz, H-5), 4.12 (d, 2H,  $J$  6.3 Hz, H-6a, H-6b), 4.29 (d, 1H,  $J_{1,2}$  10.2 Hz, H-1), 5.02 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.3Hz, H-3), 5.44 (d, 1H, H-4), 5.53 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2).

*Megjegyzés:* A reakció erősen vízérzékeny, a szénhidrát és a higany(II)-cianid vákuum exszikkátorban történő szárítására és a nitrometán többszöri foszfor pentoxidról (víztartalom < 10ppm) történő desztillálására van szükség a jó hozam eléréséhez.

### **$\beta$ -D-Galaktopiranozil-cianid (4)**

#### **(2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptononitril)**

A **3**  $\beta$ -D-galaktozil-cianid (5.72 g, 16.0 mmol) Zemplén dezacetilezését az általános módszerekben leírt módon végeztem. A termék (3.0 g, 98%) fehér kristályos anyag. Op.: 50-52 °C;  $R_f$  0.20 (kloroform-metanol 7:3); MS (ESI):  $m/z$  212.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (5)**

**(3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptononitril)** és az

#### **1-Ciano-3,4,6-tri-*O*-benzil-D-galaktál (6)**

#### **(4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-lixo-heptononitril)**

Az  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (3.2g, 16.9 mmol) benzilezését az általános módszerekben leírt módon végezzük. A nyersteget (16.1g) szilikagél oszlopon, hexán-etilacetát (85:15) eleggyel tisztítjuk. Az első termék sűrű olaj, a **6** benzil védett D-galaktál-cianid (1.12 g, 15%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.6$  (c 2.06, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.26 (hexán-EtOAc 8:2); MS (ESI):  $m/z$  464.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.65 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.97 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  1.8 Hz, H-4), 4.16 (m, 1H, H-5), 4.22 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.0 Hz, H-3), 4.20 – 4.90 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.65 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  2.0 Hz, H-2), 7.20 – 7.40 (m, 15H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.77 (C-6), 69.37, 71.66, 71.91 (CH), 73.65, 74.45, 77.85 ( $\text{PhCH}_2$ ), 114.03 (CN), 115.17 (C-2), 127.80 - 128.85 (Ph), 129.68 (C-1), 137.61, 137.75, 138.15 ( $\text{C}_q$ ).

A főtermék az **5** benzil védett  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (5.4g, 58%), tús kristályokból álló anyag. Op: 87-88 °C,  $Op_{\text{iród}}$ : 85 - 86 °C<sup>39</sup>;  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc 8:2);  $[\alpha]_D^{20}$  25.1 ( $c$  3.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20}$   $_{\text{iród}} + 12.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>39</sup>; MS (ESI):  $m/z$  550.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.4 – 3.6 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.49 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.0 Hz, H-3), 3.93 (d, 1H, H-4), 4.02 (d, 1H,  $J_{1,2}$  11.0 Hz, H-1), 4.17 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 4.30–5.0 (8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.18–7.41 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.0 (C-1), 68.3 (C-6), 72.7, 73.3, 73.7, 74.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.0 (C-2), 76.3 (C-4), 78.2 (C-5), 83.0 (C-3), 116.8 (CN), 127.0–129.0 (Ph), 137.2, 137.5, 137.7, 138.1 ( $\text{C}_q$ ); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 696, 738, 1004, 1027, 1059, 1102, 1117, 1156, 1177, 1210, 1311, 1368, 1454, 1497, 1637, 2235, 2883, 2924, 3029, 3064, 3432.

### **2,3,4,6-Tetra-O-allil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (7, új anyag)**

#### **(3,4,5,7-tetra-O-allil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptononitril)**

A **4**  $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (3.00 g, 15.9 mmol) allilezését az általános módszerekben a benzilezésre leírt módszer szerint végezzük, a benzil-bromid helyett allil-bromidot (4x2.0 ekv., 10.9 ml, 126 mmol) használva. A nyersteget (8.9 g) szilikagél oszlopkromatográfiásan, hexán-etilacetát eleggyel tisztítjuk. A termék (5.54 g, 62%) sűrű olaj.  $[\alpha]_D^{20}$  -41.1 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc 8:2); MS (ESI):  $m/z$  350.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.32 (m, 1H, CH), 3.53-3.83 (m, 5H, CH, H-6a, H-6b), 3.91-4.41 (m, 8H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.12-5.35 (m, 8H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.64 (m, 1H, H-1), 5.81-6.07 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.59 (C-6), 71.92, 72.94, 73.46, 73.95 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.63, 75.23, 77.00, 77.59, 81.93 (CH), 114.62 (CN), 116.26, 116.49, 116.62, 117.00 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 133.44, 133.67, 134.10, 134.44 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ).

### **$\alpha$ - és $\beta$ -Pentabenzoil-D-glükóz (8)**

5.0 g (27.7 mmol)  $\alpha$ -D-glükózt 60 ml piridinben oldunk az elegy 20 perces refluxoltatásával. Az elegyet 20 °C-os fürdőben visszahűtjük, miközben benzoil-kloridot (20 ml, 172 mmol) csepegtetünk a reakcióelegyhez. Egy hétvégén át szobahőfokon kevertetjük, majd 4ml vizet hozzáadva további 15 percig kevertetjük. A fehér zagyról lepároljuk a piridint, majd a

benzoil-klorid teljes kvencseléséhez illetve a piridin minél jobb eltávolítására először 10 ml vizet adunk az elegyhez és párlunk le, majd 2x10 ml toluolt. A bepárlási maradékot 250 ml etilacetátban oldjuk, 150 ml 1N sósavval, majd 100 ml telített NaCl oldattal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, bepároljuk. A nyerterméket 300 ml vízben 5 percig forraljuk, majd hagyjuk lehűlni. A kivált kristályokat szűrjük és további 300 ml forró vízzel mossuk. A fehér kristályokat szárítjuk (19.1 g, 98%). Op: 135-137 °C, *Op<sub>irod</sub>*: 172-174 °C *α*-anomer. A keletkezett termék az *α*- és *β*-anomerek 1:1 arányú elegye. *R<sub>f</sub>* 0.17 (hexán-EtOAc 7:3); MS (ESI): *m/z* 701.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-*α*-D-glükopiranozil-bromid (9)

A bromidszármazék szintézisét az *α/β*-perbenzoil-D-glükózból (8.97 g, 12.8 mmol) a **2** *α*-D-Acetobrómgalaktoz szintézisében alkalmazott módszerrel végezzük. A hidrogén-bromid 33%-os ecetsavas oldatát (10 ml) ecetsavanhidriddel (0.2 ml) egy éjszakán át kevertetjük, majd hozzáadjuk a **8** *α/β*-perbenzoil-D-glükóz (8.97 g, 12.8 mmol) száraz diklórmetános (15 ml) oldatához. A lombikot üveg dugóval lezárjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 2.5 órán át kevertetjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük (hexán:etil-acetát, 1:1). A reakcióelegyet hideg diklórmetánnal (50 ml) hígítjuk és egy mélyhűtőben előhűtött választótölcsérbe öntjük és jég-hideg desztillált vízzel (3x100 ml) extraháljuk. A kirázást jég-hideg telített NaHCO<sub>3</sub>-al (2x100 ml) megismételjük. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, majd az oldószert lepároljuk először vízsugár vákuumban, majd motorvákuumban 30 °C-os fürdőhőmérsékletnél. A termék (7.35 g, 87%) fehér kristályos anyag. Op: 64-66 °C; [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> 117 (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> *irod* 129 (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>)<sup>139</sup>; *R<sub>f</sub>* 0.20 (hexán- EtOAc 7:3); MS (ESI): *m/z* 660.7 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-*β*-D-glükopiranozil-cianid (10)

#### (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2,6-anhidro-D-*glicero*-D-*gulo*-heptononitril)

A **9** glükozil bromidot (6.81 g, 10.32 mmol) száraz nitrometánban (21 ml, 27 ppm víztartalom) oldjuk és hozzáadjuk a 100 °C-os fürdőn vákuumban előszárított higany(II)cianidot (2.61 g, 10.3 mmol) és az elegyet 2 napon át szobahőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt kevertetjük. A reakcióelegyet üveg szűrőbe rétegzett Celiten keresztül leszűrjük és a Celitet nitrometánnal mossuk. A tiszta szűrletet bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk (75 ml) és 1 M KBr oldattal (3x35 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>) és az oldószert vízvákuumban lepároljuk. A nyerterméket (8.1 g) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A

termék szintelen kristályos anyag (4.65 g, 74%). Op: 76-78 °C,  $Op_{irod}$ : 114-116 °C<sup>35</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  +48 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20}$   $_{irod}$  +52 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>35</sup>;  $R_f$  0.15 (hexán-EtOAc 7:3); MS (ESI):  $m/z$  606.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.22 (m, 1H, CH), 4.48 (dd, 1H,  $J$  5.0, 12.6 Hz, CH), 4.70 (m, 2H, CH), 5.69-5.98 (m, 3H), 7.21-8.08 (m, 20H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 62.59 (C-6), 66.90 (CH), 68.57 (CH), 69.67 (CH), 73.07 (CH), 77.22 (CH), 114.31 (CN), 128.5, 129.9, 131.12, 133.5 (Ph).

### **β-D-Glükopiranozil-cianid (11)**

#### **(2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptononitril)**

A benzoil védőcsoportok eltávolítását KCN metanolos oldatában végezzük. 1.0 g 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil-cianidot (1.65 mmol) 18 ml metanolban oldunk, majd 54 mg KCN-ot (0.826 mmol) adunk az oldathoz. 1 óra kevertetés után a reakció végbement, metanollal mosott IR 120 kationcserélő gyantát (5 ml) adunk az elegyhez, további 15 percig kevertetjük, szűrjük, bepároljuk. A termék sűrű olaj (251 mg, 80%).  $R_f$  0.21 (kloroform-metanol 7:3). A reakcióban kis mennyiségben a polárosabb metil-imidát származék is képződött.  $R_f$  0.16 (kloroform-metanol 7:3); MS (ESI):  $m/z$  190.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-cianid (12)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptononitril)**

A **11** β-D-Glükopiranozil-cianid benzilezését az általános receptekben leírt módon végezzük. A termék szintelen olaj, hozam: 52% A reakcióban 12% mennyiségben **13** 1-ciano-3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glükál is képződött.

$[\alpha]_D^{20}$  +25.0 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>)  $[\alpha]_D^{20}$   $_{irod}$  = +29 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)<sup>39</sup>;  $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  572.6 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.40 (ddd, 1H,  $J_{5,6a}$  3.8 Hz,  $J_{5,6b}$  2.4 Hz, H-5), 3.59 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.64 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  9.4 Hz, H-4), 3.69 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.76 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2), 4.05 (d, 1H,  $J_{1,2}$  10.0 Hz, H-1), 4.40 – 5.0 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.00 – 7.40 (m, 20H, Ph) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 67.64 (C-1), 68.29 (C-6), 73.70, 75.28, 75.84, 77.02 (C-4), 79.75 (C-2), 80.00 (C-5), 85.60 (C-3), 116.85 (CN), 127.74 - 128.59 (Ph), 136.93, 137.58, 137.77, 138.08 (C<sub>q</sub>).

#### **$\alpha$ -D-1,2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-mannóz (14)**

Az  $\alpha$ -D-mannopiranóz (10.0 g, 0.56 mol) és az ecetsavanhidrid (100 ml) elegyéhez kevertetés közben 30 perc alatt jégghűtés mellett hozzáadjuk a jódot (0.7 g). Az elegyet 0 °C-on 2 órán át, majd egy hétvégén keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az anhidridet vízvákuumban lepároljuk, majd a maradékot diklórmetánban (100 ml) oldjuk és nátrium-tioszulfát oldattal (1M, 2x500 ml), végül vízzel (50 ml) mossuk. Szárítás ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrés, az oldószer lepárlása először vízsugár vákuumban, majd motorvákuumban. A termék (18.5 g, 62%) sűrű olaj.  $R_f$  0.28 (hexán-EtOAc, 1:1). MS (ESI):  $m/z$  391.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid (15)**

##### **(3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-D-talo-heptononitril)**

A **14** mannóz-peracetát (4.8 g, 12,3mmol) száraz nitrometános (60 ml) oldatához nitrogén alatt hozzáadjuk a TMSCN reagenst (26.9 mmol), majd kb. 3 perc alatt a bórtrifluorid-dietiléterátot adagoljuk az elegyhez és szobahőmérsékleten két órát kevertetjük. A reakció előrehaladását vékonyréteggromatográfiával hexán-etilacetát (85:15) elegyben kétszer futtatva vizsgáljuk, mert a termék és a kiindulási anyag hasonló retenciós tulajdonságokkal bír. A kiindulási anyag teljes átalakulása után az elegyet bepároljuk, a cianidtartalmú desztillátumot hipoval kezelve megsemmisítjük. A maradékot diklórmetánban (110 ml) oldjuk, majd kétszer tel. nátrium-hidrogén karbonát oldattal (70 ml) mossuk. A nyersterméket (3.4 g) szilikagél oszlopon, hexán-etilacetát (7:3) eleggyel tisztítjuk. A termék (2.03 g, 46%) sűrű olaj.  $[\alpha]_D^{20} +26.9$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} \text{ irod} +28.6$  (c 3.4,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>33</sup>;  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **$\alpha$ -D-Mannopiranozil-cianid (16)**

##### **(2,6-anhidro-D-glicero-D-talo-heptononiril)**

A **15** mannozil-cianid (3.75 g, 10.5 mmol) Zemplén dezacetilezése az általános módszerekben leírt módon történt. A termék (1.95 g, 98%) szirup;  $R_f$  0.19 (kloroform-metanol, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  190.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **1-Ciano-3,4,6-tri-O-benzil-D-glükál (13, új anyag)**

##### **(4,5,7-Tri-O-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-arabino-heptononitril)**

A **16** mannopiranozil-cianid (1.95 g, 10.3 mmol) benzilezése az általános módszerekben leírt módon történt. A termék (3.81 g, 84%) sűrű olaj.  $[\alpha]_D^{20}$  -1.80 ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  459.4  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.75 (m, 1H, H-6a), 3.79 (m, 1H, H-6b), 3.91 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  8.4 Hz, H-4), 4.13 (m, 1H, H-5), 4.20 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  6.0 Hz, H-3), 4.49-4.81 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.68 (d, 1H,  $J_{2,3}$  3.0 Hz, H-2), 7.18-7.39 (m, 15H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.73 (C-6), 71.74, 73.85, 74.33 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.26, 75.18, 78.95 (CH), 113.95 (CN), 114.55 (C-2), 128.00 - 129.25 (Ph), 130.13 (C-1), 137.56, 137.86, 137.89 (C<sub>q</sub>).

#### Metil- $\alpha$ -D-glükopiranozid (17)

Az  $\alpha$ -D-glükóz (10.0 g) anomer hidroxil-csoportjának metilezését az általános receptben leírt módon végezzük. A nyersterméket (10.5 g, szintelen olaj) etanolból (70 ml) kristályosítjuk át. A termék 9.70 g (90%) fehér kristályos anyag. Op.: 165 °C,  $Op_{\text{irad}}$ : 165-167 °C<sup>140</sup>;  $R_f$  0.12 (kloroform-metanol, 85:15); MS (ESI):  $m/z$  195.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Metil- $\alpha$ -galaktopiranozid (18)

A D-galaktóz (10.0 g) anomer hidroxilcsoportjának metilezését az általános receptben leírt módon végezzük. A termék (9.91 g, 92%) szintelen olaj.  $R_f$  0.13 (kloroform-metanol, 85:15); MS (ESI):  $m/z$  195.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Metil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -glükopiranozid (19)

A **17** metil- $\alpha$ -glükopiranozid (5.0 g, 257 mmol) benzilezését az általános receptben leírt módon végezzük. A nyersterméket (30.3 g) szilikagél oszlopon, hexán-etilacetát (9:1) eleggyel tisztítjuk. A termék (12.2 g, 85%) szintelen olaj.  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  577.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### Metil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-galaktopiranozid (20)

A **18** metil- $\alpha$ -galaktopiranoz (5.0 g, 257 mmol) benzilezését az általános receptben leírt módon végezzük. A nyersterméket (29.0 g) szilikagél oszlopkromatográfiásan, hexán-etilacetát 9:1 eleggyel tisztítjuk. A termék (12.0 g, 84%) szintelen olaj.  $R_f$  0.31 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  577.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\alpha/\beta$ -glükopiranoz (21)

A **19** benzil védett metilglükózid (10 g, 18.04 mmol) anomer metoxicsoportjának hidrolízisét az általános receptben leírt módon végezzük. A nyerstermék (9.75 g) izopropanolból (140 ml) kristályosítjuk át. A termék (6.83 g, 70%) fehér kristályos anyag. Op.: 148-149 °C.  $R_f$  0.13 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  541.8  $[M+H]^+$ .

#### **2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\alpha/\beta$ -galaktopiranoz (22)**

A **20** benzil védett metilgalaktózid (10 g, 18.04 mmol) anomer metoxicsoportjának hidrolízisét az általános receptben leírt módon végezzük. A termék (7.31 g, 75%) szirup.  $R_f$  0.12 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  541.8  $[M+H]^+$ .

#### **2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (23)**

A **21** tetrabenzil-glükóz (0.80 g; 1.48 mmol) és triklór-acetonitril (0.9 ml, 8.9 mmol) száraz diklórmetános (50 ml) oldatához jégűtés közben beadagoljuk az előzőleg száraz hexánnal mosott nátrium-hidridet (83 mg; 2.1 mmol 60%-os olajos diszperzió). Az elegyet 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd a hűtést megszüntetve további 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet Celiten szűrjük, és az oldószert vízvákuumban lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk (hexán:EtOAc, 9:1) eleggyel. A termék 0.88 g (87%) sárga szirup.

*Megegyezés:* A termodinamikailag stabil termék az  $\alpha$ -triklóracetimidát<sup>99</sup>.

$[\alpha]_D^{20} +52.2$  ( $c$  2.68,  $CHCl_3$ ),  $[\alpha]_D^{20}$  irod 61.5 ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ )<sup>99</sup>;  $R_f$  0.40 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  686.2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.61-3.86 (m, 4H, CH), 3.92-4.09 (m, 2H, CH), 4.41-5.01 (m, 8H,  $PhCH_2$ ), 5.26 (d, 1H,  $J_{1,2}$  1.4 Hz, H-1) 7.09-7.41 (m, 20H, Ph), 8.58 (s, 1H, C=NH);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  68.28 (C-6), 73.03, 73.63, 75.44, 75.75 ( $PhCH_2$ ), 73.34, 77.02, 79.57, 81.54 (C-2 -C-5) 94.56 (C-1) 127.8-128.5 (Ph), 137.0, 137.1, 137.2, 138.8 ( $C_q$ ), 161.47 (C=NH), irodalmi adatokkal<sup>141</sup> megegyező.

#### **2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil-triklór-acetimidát (24)**

A **22** tetrabenzil-galaktóz (0.80 g; 1.48 mmol) és triklór-acetonitril (0.9 ml, 8.9 mmol) száraz diklórmetános (50 ml) oldatához jégűtés közben beadagoljuk az előzőleg száraz hexánnal mosott nátrium-hidridet (83 mg, 2.1 mmol 60%-os olajos diszperzió). Az elegyet 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd a hűtést megszüntetve további 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet Celiten szűrjük, és az oldószert vízvákuumban lepároljuk. A maradékot

szilikagéles oszlopkromatográfiásan tisztítjuk hexán:etil-acetát 9:1 eleggyel. A termék 0.86 g (85%) sárga szirup.  $R_f$  0.37 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  686.1  $[M+H]^+$ . A termék  $^1H$  NMR spektruma az irodalomban közölttel megegyező.<sup>142</sup>

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianid (25)

#### (3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-D-ido-heptononitril)

A **23** glükopiranozil-triklór-acetimidát (0.78 g, 1.14 mmol) és a TMSCN (460  $\mu$ l, 3.41 mmol) száraz diklórmetános (13 ml) oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában hozzáadagoljuk a trimetilszilil-triflát (68  $\mu$ l, 0.38 mmol) száraz diklórmetános (300  $\mu$ l) oldatát. Az elegyet egy órán át 0 °C hőmérsékleten, majd 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet diklórmetánnal hígítjuk (20 ml), tel. nátrium hidrogénkarbonát oldattal (2x15 ml) mossuk, majd a szerves fázisról az oldószert lepároljuk. A nyerstermeket (650 mg) szilikagél oszloponl tisztítva (hexán-EtOAc, 8:2) kapjuk a terméket (506 mg, 81%).  $[\alpha]_D^{20} +34.7$  ( $c$  2.20,  $CHCl_3$ ),  $[\alpha]_D^{20}$  irod 37.0 ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ )<sup>39</sup>;  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  572.7  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.70 (dd, 1H,  $J_{5,6a}$  2.2 Hz,  $J_{6a,6b}$  11.0 Hz, H-6a), 3.71 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  9.9 Hz, H-4), 3.72 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2), 3.77 (dd, 1H,  $J_{5,6b}$  3.3 Hz, H-6b), 3.88 (1H, ddd, H-5), 3.95 (1H, dd,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 4.67 (d, 1H,  $J_{1,2}$  6 Hz, H-1), 4.50–5.0 (m, 8H,  $PhCH_2$ ), 7.00–7.40 (m, 20H, Ph);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  67.0 (C-1), 67.9 (C-6), 73.6, 74.0, 75.2, 76.0 ( $PhCH_2$ ), 76.2 (C-5), 76.3, 76.4 (C-2, C-4), 83.2 (C-3), 115.5 (CN), 127.0–130.0 (Ph), 137.0, 137.4, 138.3, 138.5 ( $C_q$ ).

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianid (26)

#### (3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-L-glüko-heptononitril)

A **24** glükopiranozil-triklór-acetimidát (0.88 g, 1.28 mmol) és a TMSCN (514  $\mu$ l, 3.85 mmol) száraz diklórmetános (15 ml) oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában hozzáadagoljuk a trimetilszilil-triflát (78  $\mu$ l, 0.42 mmol) száraz diklórmetános (500  $\mu$ l) oldatát. Az elegyet egy órán át 0 °C hőmérsékleten, majd 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet diklórmetánnal hígítjuk (25 ml), majd nátrium hidrokarbonát oldattal (2x20 ml) mossuk, majd a szerves fázisról az oldószert lepároljuk. A nyerstermeket (822 mg) szilikag oszloponl tisztítva (hexán:EtOAc, 8:2) kapjuk a terméket (529 mg, 75%). Op.: 45-49 °C;  $[\alpha]_D^{20} +3.0$  ( $c$  1.3,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  550.7  $[M+H]^+$ .



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.50 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.82 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  2.8 Hz, H-3), 3.99 (m, 2H, H-4, H-5), 4.11 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 4.68 (d, 1H,  $J_{1,2}$  6 Hz, H-1), 4.4–4.8 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.20–7.40 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.6 (C-1), 68.0 (C-6), 73.3, 73.4, 73.6, 75.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.6 (C-2), 74.0, 74.2 (C-4, C-5), 80.3 (C-3), 115.8 (CN), 127.0 – 129.0 (Ph), 137.5, 137.6, 138.0, 138.1 ( $\text{C}_q$ ).

### **3,4,6-Tri-*O*-benzil-2-dezoxi- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid (27, új anyag)**

#### **(3,4,6-tri-*O*-benzil-2-dezoxi- $\beta$ -D-arabino-hexopiranozil-cianid)**

A **13** benzil védett 1-ciano-D-glükál (220 mg, 0.05 mmol) és a Pd/C katalizátor (20 mg, 10% (m/m)) keverékére nitrogén alatt etanolt (30 ml) mérünk, majd a reakcióedényt hidrogénnel öblítjük és a reakcióelegyet hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten egy hétig kevertetjük. Az elegyet Celiten szűrjük és az oldószert lepároljuk. A nyersterméket (220 mg) szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék (116 mg, 52%) sűrű olaj.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24.4$  ( $c$  0.90,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.34 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  444.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.97 (m, 1H, H-2a), 2.40 (m, 1H, H-2b), 3.38 (m, 1H, H-4), 3.51–3.65 (m, 2H, H-3, H-5), 3.70 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.19 (dd, 1H,  $J_{1,2a}$  12.0 Hz,  $J_{1,2b}$  2.1 Hz, H-1), 4.47–4.90 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.17–7.35 (m, 15H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.33 (C-2), 63.89 (C-1), 68.85 (C-6), 72.16 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.85 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.51 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.24 (CH), 79.42 (CH), 80.27 (C-4), 117.13 (CN), 127.95 – 128.78 (Ph), 138.00, 138.06, 138.19 ( $\text{C}_q$ ).

### **3,4,6-Tri-*O*-benzil-2-dezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (28, új anyag)**

#### **(3,4,6-tri-*O*-benzil-2-dezoxi- $\beta$ -D-*l*-ixo-hexopiranozil-cianid)**

A **6** benzil védett galaktál-cianid (1.70 g, 3.85 mmol) és a Pd/C katalizátor (170 mg, 10% (m/m)) keverékére nitrogén alatt etanolt (50 ml) mérünk, majd a reakcióedényt hidrogénnel öblítjük és a reakcióelegyet hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten egy hétig kevertetjük. Az elegyet szűrjük, az oldószert lepároljuk, a nyersterméket (1.68 g) szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék (903 mg, 53%) fehér kristályos anyag. Op: 56–58 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.6$  ( $c$  1.97,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  444.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (m, 1H, H-2a), 2.44 (m, 1H, H-2b), 3.43–3.60 (m, 4H, H-3, H-5, H-6a, H-6b), 3.83 (m, 1H, H-4), 4.18 (dd, 1H,  $J_{1,2a}$  12.0 Hz,  $J_{1,2b}$  2.0 Hz, H-1), 4.38–4.94 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.17–7.35 (m, 15H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.86 (C-2), 64.40 (C-1), 69.21 (C-6),

70.71 (PhCH<sub>2</sub>), 72.22 (C-4), 73.88, 74.77 (PhCH<sub>2</sub>), 77.31, 78.85 (CH), 117.34 (CN), 127.68 - 128.88 (Ph), 137.97, 137.99, 138.67 (C<sub>q</sub>).

### 1-*O*-Metil- $\alpha$ -D-mannopiranoz (29)

A D-mannóz (10.0 g) anomer hidroxilcsoportjának metilezését az általános receptben leírt módon végezzük. A nyertermék színtelen olajból (10.5 g) etanolos (70 ml) átkristályosítással nyerjük a fehér kristályos terméket (10.45 g, 97%). Op.: 165 °C, *Op<sub>irod</sub>*: 165-167 °C<sup>140</sup>; *R<sub>f</sub>* 0.12 (kloroform-metanol, 85:15); MS (ESI): *m/z* 195.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Metil-2,3,4,6- $\alpha/\beta$ -D-manno-/glüko/galaktopiranozid (30, 31, 32)

1-*O*-Metil-glikopiranozid (29, 17, 18) (5.0 g, 25.7 mmol) DMSO oldatához (75 ml) hozzáadjuk a vizes NaOH oldatot (50%, 7.5 ml) és az elegyhez keverés közben metil-jodidot (9.63 ml, 155 mmol) csepegtetünk. Az elegyet 2 órán át 40 °C-on, majd egy hétvégén át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk (600 ml), majd diklórmétánnal extraháljuk (3x 150 ml). Szárítás (MgSO<sub>4</sub>), szűrés és bepárlás után kapjuk a permetilezett mannóz (30), glükóz (31) illetve galaktóz (32) származékokat (5.6 g/ 5.2 g/ 6.5 g). A nyerterméket szilikagélén hexán-EtOAc (1:1) eleggyel tisztítva sűrű olajként nyerjük a mannóz (5.1 g, 79%), glükóz (4.83 g, 75%) és galaktóz (6.25 g, 97%) származékok anomerelegyeit. MS (ESI): *m/z* 251.1 - 251.4 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-*O*-Acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha/\beta$ -D-manno-/glüko/galaktopiranoz anomerelegy (33, 34, 35)

A permetil- $\alpha/\beta$ -D-manno- (30), D-glüko- (31), és D-galaktopiranozok (32) anomer metilcsoportjának acetilcsoportra történő cseréjéhez a cukrot ecetsav anhidridben oldjuk (1 ml/mmol szénhidrát), majd -20 °C-on ecetsav anhidrid és tömény kénsav 50:1 arányú elegyét adjuk (4 ml/mmol szénhidrát), és a reakcióelegyet egy éjszakán át mélyhűtőben tartjuk. Az elegyet jégre öntjük (5 ml/ mmol szénhidrát) majd diklórmétánnal extrahálunk (10 ml/mmol szénhidrát). A szerves fázist vízzel (5 ml/mmol szénhidrát), majd nátrium hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), és az oldószert lepároljuk. A nyertermékek szilikagél oszlopon tisztítjuk hexán-etilacetát (6:4) eluenssel. A nyert termékek a mannóz (33, 88%, *R<sub>f</sub>* 0.29, csak  $\alpha$ -anomer), a glükóz (34, 76%, *R<sub>f</sub>* 0.37 és 0.31) és a galaktóz

(**35**, 87%,  $R_f$  0.30 és 0.22) származékok sűrű olajos anyagok. Az  $R_f$  adatok hexán-EtOAc (1:1) elegyben mért értékek. MS (ESI):  $m/z$  279.1 - 279.3  $[M+H]^+$ .

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ - és $\beta$ -D-manno-/glüko-/galaktopiranozil-cianid (36-41)**

A metil védett 1-*O*-acetil szénhidrátokat (**33**, **34**, **35**) (2.5 g, 8.98 mmol) a reakció előtt ismételt toluolos lepárással szárítjuk majd száraz nitrometánban (25 ml, víztartalom 2.3 ppm) oldjuk, és nitrogén alatt hozzáadjuk a TMSCN reagenst (3.0 ml, 22.45 mmol) és a bórtrifluorid-éterátot (570  $\mu$ l, 4.49 mmol). Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot diklórmetánnal hígítjuk (50 ml) majd telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal (2x30 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk ( $MgSO_4$ ) és az oldószert lepároljuk. Az anomerelegy nyerste-mékeket szilikagél oszlopon tisztítva (hexán:EtOAc, 7:3) nyerjük a tiszta  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomereket.

#### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid (36, új anyag)**

##### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-talo-heptononitril)**

Hozam: 40%;  $[\alpha]_D^{20} +11.9$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  268.3  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.46 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  9.0 Hz, H-4), 3.53 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.38, 3.49, 3.51, 3.69 (s, 12H,  $CH_3$ ), 3.64 (m, 1H, H-5), 3.60 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.74 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  3.0 Hz, H-2), 4.87 (d, 1H,  $J_{1,2}$  2.4 Hz, H-1);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  58.18, 58.65, 59.19, 60.73 ( $CH_3$ ), 64.38 (C-1), 70.85 (C-6), 75.34 (C-4), 76.59 (C-5), 77.20 (C-2), 81.32 (C-3), 115.32 (CN).

#### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-mannopiranozil-cianid (37, új anyag)**

##### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-galacto-heptononitril)**

Hozam: 33%;  $[\alpha]_D^{20} -9.9$  ( $c$  1.2,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  268.3  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.18 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.25 (m, 1H, H-5), 3.40 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  8.8 Hz, H-4), 3.38, 3.49, 3.51, 3.69 (s, 12H,  $CH_3$ ), 3.56 (dd, 1H,  $J_{5,6a}$  5.4 Hz,  $J_{6a,6b}$  11.0 Hz, H-6a), 3.61 (dd, 1H,  $J_{5,6b}$  2.2 Hz, H-6b), 3.80 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  3.0 Hz, H-2), 4.19 (d, 1H,  $J_{1,2}$  1.3 Hz, H-1);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  58.16, 59.37, 60.90, 61.62 ( $CH_3$ ), 67.11 (C-1), 71.26 (C-6), 75.47 (C-4), 76.47 (C-2), 80.07 (C-5), 84.3 (C-3), 115.76 (CN).

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianid (38)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-ido-heptononitril)**

Hozam: 33%; Op.: 73-75 °C,  $Op_{irod}$ : 88-89 °C<sup>143</sup>;  $[\alpha]_D^{20} +108$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20}{}_{irod} +120$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>143</sup>;  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  246.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.21 (dd, 1H,  $J$  9.0, 9.3 Hz, CH), 3.34 (m, 1H, CH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.41, 3.53, 3.55, 3.66 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.69 (m, 1H, CH), 4.90 (d, 1H,  $J_{1,2}$  5.7 Hz, H-1), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  59.13, 59.38, 60.59, 61.07 (CH<sub>3</sub>), 66.12 (C-1), 70.29 (C-6), 75.87 (CH), 77.94 (CH), 79.00 (CH), 84.52 (CH), 115.10 (CN).

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid (39)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptononitril)**

Hozam: 24%;  $[\alpha]_D^{20} +44.0$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20}{}_{irod} +36.2$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>143</sup>;  $R_f$  0.46 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  268.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.14 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8.3, H-3), 3.17 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2), 3.25 (m, 1H, H-5), 3.33 (m, 1H, H-4), 3.40, 3.53, 3.65, 3.68 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.57 (m, 1H, H-6a), 3.60 (m, 1H, H-6b), 3.91 (d, 1H,  $J_{1,2}$  10.0 Hz, H-1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  59.61, 60.91, 61.31, 61.39 (CH<sub>3</sub>), 67.59 (C-1), 70.92 (C-6), 78.67 (C-2), 79.84 (C-5), 81.83 (C-4), 87.70 (C-3), 116.88 (CN).

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianid (40, új anyag)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-L-glüko-heptononitril)**

Hozam: 28%;  $[\alpha]_D^{20} +110$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.28 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  268.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.35-3.70 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 3.40, 3.55, 3.56, 3.57 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 4.95 (d, 1H,  $J_{1,2}$  5.8 Hz, H-1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  58.51, 59.28, 59.71, 61.59 (CH<sub>3</sub>), 66.93 (C-1), 70.39 (C-6), 74.81, 75.14, 75.33, 81.98 (CH), 115.61 (CN).

### **2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (41, új anyag)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptononitril)**

Hozam: 41%; Op.: 70-75 °C;  $[\alpha]_D^{20} +51.1$  (c 1.16, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 1:1), MS (ESI):  $m/z$  268.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.11 (m, 1H, CH), 3.33-3.73 (m, 5H, CH, H-6a, H-6b), 3.36, 3.50, 3.53, 3.64 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub> 9.8 Hz, H-1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 58.34, 59.34, 61.50, 61.52 (CH<sub>3</sub>), 67.83 (C-1), 70.58 (C-6), 74.97, 75.29, 78.02, 84.96 (CH), 116.86 (CN).

#### 6.4 Kísérletek C-galaktozil-formaldehid előállítására galaktonolaktonból aldehid-ekvivalens csoport alkalmazásával

##### 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-D-galaktonolakton (42)

A 22 tetrabenzil galaktózt (3.2 g, 6.0 mmol) 18 ml dimetil-szulfoxid és 12 ml ecetsavanhidrid keverékében oldjuk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Motorvákuumban az ecetsavanhidridet lepároljuk, a maradékot vízzel (150 ml) hígítjuk majd diklóretánnal (2x50 ml) extraháljuk. Szárítás (MgSO<sub>4</sub>), szűrés, az oldószer lepárlása után a termék színtelen olaj (1,98 g, 62%), amely tisztítás nélkül használható a következő reakcióban. *R<sub>f</sub>* 0.23 (hexán-EtOAc, 8:2); (ESI): *m/z* 539.8 [M+H]<sup>+</sup>.

##### 1-C-(2-Tiazolil)-2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-galaktopiranoz (43)<sup>49</sup>

A butil-lítium (1.3 ekv., 560 μl 1M THF) -78 °C hőmérsékletre hűtött THF oldatához (2 ml) argon alatt hozzácsepegtetjük a brómtiazol (1.3 ekv., 0.56 mmol) THF oldatát (1 ml) és ezen a hőmérsékleten 30 percig kevertetjük. A galaktonolakton 42 (230 mg, 0.43 mmol) THF oldatát (1 ml) 25 perc alatt csepegtetjük az elegyhez, majd 20 perc múlva az elegy hőmérsékletét hagyjuk -65 °C-ra emelkedni, és további egy órát kevertetjük. Az elegyet hideg 1M ammónium-acetát oldatra (20 ml) öntjük és a terméket diklórmetánnal (3x15 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, bepároljuk. A nyersteget (204 mg) flashkromatográfián tisztítva (hexán-EtOAc, 9:1) kapjuk a színtelen olajszerű (179 mg, 81%) terméket. *R<sub>f</sub>* 0.15 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI): *m/z* 624.8 [M+H]<sup>+</sup>. Az <sup>1</sup>H NMR spektrum megegyező az irodalomban<sup>49</sup> közlöttel.

##### 1-C-(2-Tiazolil)-1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-galaktopiranoz (44)<sup>49</sup>

A 43 ketol-tiazolil-galaktózt (118 mg, 0.19 mmol) diklórmetánban (350 μl) oldjuk, majd szobahőmérsékleten hozzáadjuk a trietilamint (265 μl, 10 ekv., 1.9 mmol) és az ecetsavanhidridet (180 μl, 10 ekv., 1.9 mmol) és az elegyet egy éjszakán át

szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet bepároljuk, a nyerstermék (120 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán-EtOAc, 9:1) nyerjük az acetilezett szintelen olaj terméket (107 mg, 85%). Az anyag meglepetésre a kiindulási anyaghoz nagyon hasonló kromatográfiás tulajdonsággal rendelkezik  $R_f$  0.14 (hexán-EtOAc, 7:3). (ESI):  $m/z$  666.9  $[M+H]^+$ . Az  $^1H$  NMR spektrum megegyező az irodalomban<sup>49</sup> közölttel.

### 1-C-(1,3-Ditianil)-2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranoz (45)<sup>52</sup>

Kétnyakú lombikban 1,3-ditiánt (44.6 mg, 0.37 mmol) oldunk száraz tetrahydrofuranban (1.7 ml). Az argonnal átöblített reakcióedénybe -45 °C hőmérsékleten bemérjük a butil lítiumot (178  $\mu$ l, 2.5 M hexános oldat, 0.45 mmol), majd az elegyet hagyjuk -20 °C-ig melegedni és 3 órán át kevertetjük. Egy gömb lombikban **22** galaktonolaktont (200 mg, 0.37 mmol) tetrahydrofuranban (2 ml) oldunk Ar atmoszférában és az oldathoz -78 °C- hőmérsékleten kanulón keresztül hozzácepegtetjük az 1.3 ditianil-lítiumot tartalmazó oldatot -78 °C hőmérsékleten és az elegyet 3 órán át keveretjük. A reakcióelegyet hideg 1 M ammónium-acetát oldatra (20 ml) öntjük és a terméket diklórmetánnal (3x 15 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk ( $MgSO_4$ ), szűrjük, bepároljuk. A nyerstermék (210 mg) flashkromatográfiásan tisztítva (hexán-EtOAc, 92:8  $\rightarrow$  85:15) kapjuk a szintelen olaj (198 mg, 81%) terméket.  $R_f$  0.17 (hexán-EtOAc, 8:2). MS (ESI):  $m/z$  660.0  $[M+H]^+$ . Az  $^1H$  NMR spektrum megegyező az irodalomban<sup>52</sup> közölttel.

A reakciót fordított adagolás esetén (a szénhidrát THF oldatát adagoljuk az *in situ* előállított ditianil-lítiumot tartalmazó elegyhez) melléktermék képződése (10%) kíséri és a főtermék rosszabb hozammal (61%) izolálható. A melléktermék az irodalomban nem ismert a piranoz gyűrű kinyílásával és  $\beta$ -benziloxi eliminációval képződött D-treo-hex-2-enóz (2,4,6-trisz(benziloxi)-1-(1,3-ditián-2-il)-5-hidroxihex-2-én-1-on),  $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 8:2). MS (ESI):  $m/z$  573.2  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.07 (m, 2H,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 2.60 (m, 3H,  $SCH_2CH_2CHHS$ ), 3.35 (m, 1H,  $SCH_2CH_2CHHS$ ) 3.48 (d, 2H,  $J$  5.3 Hz, H-6a, H-6b), 3.72 (m, 1H, H-5), 4.42-4.83 (m, 6H,  $PhCH_2$ ), 4.48 (m, 1, H-4), 4.65 (s, 1H,  $SCHS$ ), 6.08 (d, 1H,  $J$  9.5 Hz, H-3), 7.21-7.38 (Ph).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  25.18, 25.93 ( $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 40.8 ( $SCHS$ ), 70.81 (C-6), 71.34 ( $PhCH_2$ ), 72.95 (C-5), 73.72 (CH), 73.75 ( $PhCH_2$ ), 74.71 ( $PhCH_2$ ), 123.90 (C-3) 127.88-128.80 (Ph), 136.45, 138.06, 138.19 ( $C_q$ ), 152.62 (C-2), 190.19 (C=O).

### **(2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-1,3-ditián (46)**<sup>52</sup>

A **45** 1-ditianil-galaktóz származékot (880 mg, 1.3 mmol) acetonitril (10 ml) és víz (10 ml) elegyében oldjuk és -50 °C-on hozzáadjuk a trietilszilánt (1.08 ml, 5.0 ekv., 6.8 mmol). Az elegyhez -40 °C-on bórt trifluorid-dietiléterátot adagolunk (0.67 ml, 4.0 ekv., 0.54 mmol) és az elegyet egy órán át kevertetjük. Az BF<sub>3</sub> kvencseléséhez trietilamint adunk az elegyhez, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és bepároljuk. A maradékot diklórmétánban (30 ml) oldjuk és vízzel (2x20 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük és az oldószert lepároljuk. A nyerstermék (816 mg) oszlopkromatográfiás tisztítása után (hexán-EtOAc, 9:8) kapjuk a szintelen olaj terméket (550 mg, 64%). *R<sub>f</sub>* 0.35 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI): *m/z* 644.0 [M+H]<sup>+</sup>. Az <sup>1</sup>H NMR spektrum megegyező az irodalomban<sup>52</sup> közölttel.

### **1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)formaldehid (47)**<sup>52</sup>

#### **(3,4,5,7-tetra-O-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptopiranóz)**

A **46** 1-dezoxi-ditianil galaktózszármazékot (451 mg, 0.70 mmol) aceton (9 ml) és víz (1 ml) elegyében oldjuk és hozzáadjuk a metiljodidot (87.4  $\mu$ l, 1.4 mmol) és a nátriumkarbonátot (241 mg, 0.84 mmol). Az elegyet két és fél órán keresztül 35-45 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet bepároljuk, a nyersterméket (400 mg) diklórmétánban (25 ml) oldjuk, majd vízzel (2x15 ml) mossuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük és az oldószert lepároljuk. A termék (150 mg, 39%) szintelen olaj. *R<sub>f</sub>* 0.17 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI): *m/z* 585.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.50-3.65 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.66 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub> 2.7 Hz, H-3), 3.75 (dd, 1H, *J*<sub>1,2</sub> 9.8 Hz, H-1), 3.98 (d, 1H, H-4), 4.05 (dd, 1H, *J*<sub>2,3</sub> 9.4 Hz, H-2), 4.42-4.99 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.03-7.41 (m, 20H, Ph), 9.64 (d, 1H, *J* 1.4 Hz, CHO);

E terméket az **5** benzil védett  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolizálásával az C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel is előállítottuk (hozam: 52%).

## **6.5 C-Glikozil aldehidek előállítása redukzív hidrolízissel**

### **1-Formil-3,4,6-tri-O-benzil-D-galaktál (48)**

#### **(4,5,7-Tri-O-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-lixo-heptopiranóz)**

A **6** benzil védett 1-ciano-galaktál redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 63%; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -84.0 (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.18 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI): *m/z* 467.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.75 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.10 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.5 Hz, H-3), 4.17 (m, 1H, H-5), 4.41 (m, 1H, H-4), 4.30 – 5.00 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.81 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  2.2 Hz, H-2), 7.20–7.40 (m, 15H, Ph), 9.16 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.70 (C-6), 69.53 (C-4), 71.57 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.03 (C-3), 73.78, 74.62 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.75 (C-5), 119.25 (C-2), 127.78–128.82 (Ph), 137.83, 137.84, 138.38 ( $\text{C}_q$ ), 151.64 (C-1), 186.28 (CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-metil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)metilamin (49)**

**(3,4,5,7-tetra-O-metil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptopiranozilamin)**

Az **5** benzil védett  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízise során ha a DIBAL-H reagenst 1.4 ekvivalensnél magasabb feleslegben alkalmaztuk az aldehideknél polárosabb terméket is izoláltunk (21%) a szilikagél kromatográfia során.  $R_f$  0.11 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  554.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.27 (m, 1H, CH), 3.48–3.65 (m, 3H, CH, H-6a, H-6b), 3.65 (m, 1H, CH), 3.75 (m, 1H, CH), 4.00 (m, 1H, CH), 4.43–4.95 (m, 18H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.18–7.52 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44.37 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), (C-6), 69.53 (C-4), 71.57 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.03 (C-3), 73.78, 74.62 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.75 (C-5), 119.25 (C-2), 127.78–128.82 (Ph), 137.83, 137.84, 138.38 ( $\text{C}_q$ ), 151.64 (C-1), 186.28 (CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)formaldehid (50)**

**(3,4,5,7-tetra-O-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-L-glüko-heptopiranoz)**

A **26** benzil védett  $\alpha$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 18%;  $R_f$  0.19 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  553.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.61 (m, 1H, H-5), 3.64 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.4 Hz, H-3), 3.85 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  10.6 Hz, H-2), 4.01 (m, 1H, H-6a), 4.12 (m, 1H, H-6b), 4.29 (d, 1H, H-4), 4.32 (m, 1H, H-1), 4.45–4.91 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.11–7.41 (m, 20H, Ph), 9.79 (s, 1H, CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-metil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)formaldehid (51, új anyag)**

**(3,4,5,7-tetra-O-metil-2,6-anhidro-D-glicero-L-glüko-heptopiranoz)**

A **40** metil védett  $\alpha$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 71%;  $R_f$  0.15 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  271.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.32-3.99 (dd, 5H, H-4), 3.40, 3.53, 3.56, 3.57 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (m, 1H, CH), 4.42 (d, 1H,  $J_{1,2}$  4.0 Hz, H-1), 9.81 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.57, 59.20, 59.32, 59.75 ( $\text{CH}_3$ ), 66.99 (CH), 70.42 (C-6), 74.86, 75.20, 75.40, 82.04 (CH), 202.49 (CHO).

### **1-Formil-3,4,6-tri-*O*-metil-D-galaktál (52)**

#### **(4,5,7-Tri-*O*-metil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-*l*-ixo-heptopiranoz)**

A **40** metil védett  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízise majd a termék kromatográfiája során izolált termékben kimutatható volt a képződött **52** galaktál-aldehid, de kromatográfiásan nem volt elválasztható a "telített" aldehid származéktól, így e termék elemzését nem sikerült elvégezni és csak a főtermék spektrumában talált e származék képződésére utaló eltolódás értékekkel jellemeztük.

Jellemző kémiai eltolódás értékek:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.82 (d,  $J$  1.2 Hz, 1H, H-2) 9.22 (d, 1H,  $J$  1.0 Hz, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  115.94 (C-2), 190.67 (CHO).

### **1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)formaldehid (53, új anyag)**

#### **(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptopiranoz)**

A metil védett **41**  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a *C*-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 60%;  $R_f$  0.12 (hexán-EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.15 (m, 1H, CH), 3.30-3.79 (m, 5H, CH), 3.40, 3.50, 3.55, 3.58 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (m, 1H, CH), 3.93 (m, 1H, H-1), 9.69 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.51, 59.28, 59.70, 61.59 ( $\text{CH}_3$ ), 66.94 (CH), 70.55 (C-6), 74.80 (CH), 75.13 (CH), 75.34 (CH), 85.02 (CH), 202.46 (CHO); MS (ESI):  $m/z$  249.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### **1-Formil-3,4,6-tri-*O*-allil-D-galaktál (54, új anyag)**

#### **(4,5,7-Tri-*O*-allil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-*l*-ixo-heptopiranoz)**

A **7** allil védett  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízise során kizárólag az **54** galaktál származék képződött. Hozam: 63%;  $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 7:3);  $[\alpha]_D^{20}$  -117 (c 0.60,  $\text{CHCl}_3$ ); MS (ESI):  $m/z$  295.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.32 (m, 1H, CH), 3.79 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.00-4.05 (m, 3H, CH), 4.13-4.21 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ) 4.32-4.41 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.15-5.40 (m, 8H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.78 (m, 1H, H-2), 5.80-6.04 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 9.16 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.61 (C-6),

69.36 (CH), 70.52, 72.61 (OCH<sub>2</sub>), 72.83 (CH), 73.82 (OCH<sub>2</sub>), 76.58 (CH), 117.40, 117.58, 117.71 (CH<sub>2</sub>=CH), 119.04 (C-2), 134.12, 134.42, 135.03 (CH<sub>2</sub>=CH), 186.09 (CHO).

#### **1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formaldehid (55)**

##### **(3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-D-ido-heptopiranoz)**

A **25** benzil védett  $\alpha$ -glükopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük.  $R_f$  0.18 (hexán-EtOAc, 6:4). A nyertermék tisztítása során csak 1-formil-glükált izoláltunk, így a "telített" aldehid származék <sup>1</sup>H NMR analízisét a nyertermékből végeztük.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.60–3.69 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.69 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}$  3.6 Hz,  $J_{6a,6b}$  10.8 Hz, H-6a), 3.74 (dd, 1 H,  $J_{5,6b}$  2.5 Hz, H-6b), 4.00 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2), 3.94–4.01 (m, 1 H, H-5), 4.39 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  6.7 Hz, H-1), 4.48–4.88 (m, 8 H, PhCH<sub>2</sub>), 7.11–7.39 (m, 20 H, 4 Ph), 9.97 (s, 1 H, CHO).

#### **1-Formil-3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glükál (56)**

##### **(4,5,7-Tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-arabino-heptopiranoz)**

A **13** benzil védett 1-ciano-glükál redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 52%;  $[\alpha]_D^{20}$  -23.90 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.20 (hexán-EtOAc, 85:15); MS (ESI):  $m/z$  467.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.85 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.99 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  8.7 Hz, H-4), 4.16, (ddd, 1H,  $J_{5,6a}$  3.4,  $J_{5,6b}$  3.4 Hz, H-5), 4.35 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  6.4 Hz, H-3), 4.50–4.80 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 5.82 (d, 1H,  $J_{2,3}$  3.0 Hz, H-2), 7.19–7.36 (m, 15H, Ph), 9.21 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  67.95 (C-6), 71.80, 73.81 (PhCH<sub>2</sub>), 73.87 (C-4), 74.30 (PhCH<sub>2</sub>), 75.93 (C-3), 77.90 (C-5), 117.26 (CN), 127.93 - 138.15 (C<sub>q</sub>), 151.79 (C-1), 186.40 (CHO).

#### **1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formaldehid (57)**

##### **(3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptopiranoz)**

A **12** benzil védett  $\beta$ -glükopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük.  $R_f$  0.18 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  585.6 [M+Na]<sup>+</sup>. A várt termék a kromatográfia során teljes mértékben 1-formil-glükál származékká alakult. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (nyertermékből):  $\delta$  3.52 (ddd, 1H,  $J_{5,6a}$  4.3 Hz,  $J_{5,6b}$  2.0 Hz, H-5), 3.63 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  9.6 Hz, H-4), 3.67 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  8.7 Hz, H-2), 3.70–3.75 (m,

2H, H-6a, H-6b), 3.76 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8.4 Hz, H-3), 3.82 (dd, 1H,  $J_{1,2}$  9.8 Hz, H-1), 4.52-4.90 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.02-7.41 (m, 20H, Ph), 9.65 (d, 1H,  $J$  1.6 Hz, CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formaldehid (58, új anyag)**

**(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-ido-heptopiranoz)**

A **38** metil védett  $\alpha$ -glükopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük.  $R_f$  0.12 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  249.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (nyertermékből):  $\delta$  3.14-3.68 (m, 4H, CH), 3.40, 3.53, 3.55, 3.66 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.59 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.47 (d, 1H,  $J_{1,2}$  6.3 Hz, H-1), 9.88 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  59.44, 59.68, 60.88, 61.38 (CH<sub>3</sub>), 66.45 (CH), 71.26 (C-6), 76.21, 78.29, 79.35, 84.86 (CH), 201.81 (CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formaldehid (59, új anyag)**

**(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptopiranoz)**

A **39** metil védett  $\beta$ -glükopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük.  $R_f$  0.10 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  271.5 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (nyertermékből):  $\delta$  3.09-3.40 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 3.33, 3.47, 3.60, 3.68 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.91 (m, 1H, H-1), 9.68 (d, 1H,  $J$  1.5 Hz, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  59.49, 60.38, 60.61, 61.35 (CH<sub>3</sub>), 68.08 (CH), 71.84 (C-6), 78.63 (CH), 79.33 (CH), 79.92 (CH), 89.07 (CH), 197.87 (CHO).

**1-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)formaldehid (60, új anyag)**

**(3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-glicero-D-talo-heptopiranoz)**

A **36** metil védett  $\alpha$ -mannopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 29%;  $R_f$  0.14 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  271.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.07 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.39 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  8.8 Hz, H-4), 3.38, 3.42, 3.44, 3.46 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 1H, H-5), 3.58 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  5.2 Hz,  $J_{6a,6b}$  9.9 Hz, H-6a), 3.63 (dd, 1H,  $J_{5,6b}$  1.6 Hz, H-6b), 3.98 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  3.3 Hz, H-2), 4.39 (d, 1H,  $J_{1,2}$  2.8 Hz, H-1), 9.87 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  57.6, 58.1, 59.2, 60.6 (CH<sub>3</sub>), 71.8 (C-6), 74.9 (C-2), 75.6 (C-4), 76.9 (C-5), 79.1 (C-1), 81.6 (C-3), 202.90 (CHO).

### 1-Formil-3,4,6-tri-*O*-metil-D-glükál (61)

#### (4,5,7-Tri-*O*-metil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-D-*arabino*-heptopiranoz)

A **36**, **37**, **38**, **39**  $\alpha$  és  $\beta$  metil védett manno- illetve glükopiranozil-cianidok redukzív hidrolízisét a *C*-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végezve az **58**, **59**, **60**, **62** metil védett glikozil-aldehidek képződése mellett a nyerstekekben mindig kimutatható volt a  $\beta$ -eliminációval képződő glükál aldehid de a nyerstekeket tisztítás nélkül használtuk a további reakciókban. A **61** glükál származék elemzését ezért nem végeztük el és csak a főtermék spektrumában talált e származék képződésére utaló eltolódás értékekkel jellemeztük.

Jellemző kémiai eltolódás értékek:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80 (d,  $J$  3.0 Hz, 1H, H-2) 9.20 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  116.63 (C-2), 186.12 (CHO).

### 1-*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-mannopiranozil)formaldehid (62, új anyag)

#### (3,4,5,7-tetra-*O*-metil-2,6-anhidro-D-*glicero*-D-*galakto*-heptopiranoz)

A **36** metil védett  $\alpha$ -mannopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a *C*-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 38%;  $R_f$  0.12 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  271.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.19 (m, 1H, CH), 3.30 – 3.70 (m, 17H, m, CH, H-6a, H-6b, CH<sub>3</sub>), 4.01, (m, 1H, CH), 9.67 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  57.8, 59.3, 60.9, 61.3 (CH<sub>3</sub>), 72.0 (C-6), 76.2, 76.5, 79.2, 82.1, 85.6 (CH), 201.9 (CHO).

### (2-Dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)formaldehid (63, új anyag)

#### (4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-*galakto*-heptopiranoz)

A **28** benzil védett 2-dezoxi- $\beta$ -galaktopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a *C*-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 53%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +5.50$  (c 0.37,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.17 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  469.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (q, 1H,  $J$  12.3 Hz, H-2a), 2.11 (m, 1H, H-2b), 3.59 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.60 (dd, 1H,  $J_{5,6a}$  5.1 Hz,  $J_{5,6b}$  5.4 Hz, 1H, H-5), 3.62 (dd,  $J$  2.1, 9.0 Hz, 1H, CH), 3.80 (dd, 1H,  $J$  2.7, 12.0 Hz, 1H, CH), 3.86 (br, 1H, H-4), 4.41- 4.96 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 7.18 - 7.39 (m, 15H, Ph), 9.68 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.44 (CH<sub>2</sub>), 69.77 (C-6), 70.45 (PhCH<sub>2</sub>), 72.86 (C-4), 73.85 (PhCH<sub>2</sub>), 74.69 (PhCH<sub>2</sub>), 78.13 (CH), 78.20 (C-5), 80.34 (CH), 127.55 - 128.74 (Ph), 138.05, 138.31, 138.78 (C<sub>q</sub>), 201.43 (CHO).

**(2-Dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formaldehid (64, új anyag)**

**(4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-glüko-heptopiranozil)**

A **27** benzil védett 2-dezoxi- $\beta$ -glükopiranozil-cianid redukzív hidrolízisét a C-glikozil aldehidek előállítására leírt általános módszerrel végeztük. Hozam: 59%;  $[\alpha]_D^{20} + 17.0$  (c 0.94, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.15 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  469.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.50 (m, 1H, H-2a), 2.39 (m, 1H, H-2b), 3.41-3.82 (m, 6H, H-1, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 4.42-4.93 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 7.17-7.34 (m, 15H, Ph), 9.70 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 31.54 (C-2), 69.13 (C-6), 71.43, 73.57, 75.15 (PhCH<sub>2</sub>), 77.74, 79.14, 79.44, 80.27 (C-1, C-3, C-4, C-5), 127.61 - 128.48 (Ph), 137.94, 138.11, 138.21 (C<sub>q</sub>), 200.76 (CHO).

**Etil-3-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)akrilát (65, új anyag)**

A redukzív hidrolízis nyerstermékéként képződött **47** aldehidet (58 mg, 0.11 mmol) nitrometánban (2 ml) oldjuk, majd nitrogén alatt hozzáadjuk az etoxikarbonil-metilén-trifenilfoszforán Wittig reagenst (44 mg, 0.13 mmol). Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vízvákuumban lepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk hexán-EtOAc (8:2) eluenssel. A termék sűrű olaj (47 mg, 72%).  $R_f$  0.17 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  645.6 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.21 (t, 3H,  $J$  7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.44-3.58 (m, 4H, CH), 3.66 (dd, 1H, 9.0 és 9.2 Hz, CH), 3.80 (m, 1H, CH), 3.90 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, CH), 4.11 (q, 2H,  $J$  7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32-4.91 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 6.07 (dd, 1H,  $J$  1.8 Hz és 15.6 Hz, CH=CH-CO, *transz*), 7.01 (dd, 1H,  $J$  4.4 Hz és 15.6 Hz CH=CH-CO), 7.15-7.31 (m, 20H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 13.77 (CH<sub>3</sub>), 59.79 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.42 (C-6), 72.04, 73.07, 74.10, 75.08 (PhCH<sub>2</sub>), 73.39, 76.59, 77.60, 78.02, 84.03 (CH), 122.00 (CH=CH-CO), 127.07-127.94 (Ph), 137.43, 137.78, 138.20 (C<sub>q</sub>), 143.45 (CH=CH-CO).

**1,3-Difenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)imidazolidin (66)**

Az **5** benzil védett  $\beta$ -galaktopiranozil-cianid (55 mg, 0.1 mmol) redukzív hidrolízisét és a képződő aldehid 1,3-imidazolin származék formájában történő csapdázását az általános módszereknél leírt módon végeztük. A nyersterméket (103 mg) szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék (43 mg, 57%) fehér kristályos anyag. Op.: 38-39 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 80.0$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.37 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  747.6 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.51 (m, 1H, H-5), 3.52 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.55 (m, 1H, H-4), 3.62 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.9 Hz, H-1), 3.70 (d, 2H,  $J$  6.6 Hz, H-6a, H-6b), 3.92 (m, 1H, H-2), 3.93 (bs, 1H, H-3), 4.41-5.09 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 6.68-6.75 (m, 4H, CH), 6.85 (m, 2H, Ph), 7.13-7.35 (m, 24H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 46.38, 47.15 ( $\text{NCH}_2$ ), 69.49 (C-6), 72.05, 73.72, 74.25, 74.37 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.74 (C-3), 75.26 (C-2), 76.76 (C-5), 76.83 ( $\text{NCHN}$ ), 80.63 (C-1), 86.12 (C-4), 112.89, 114.14, 117.18, 117.69 (Ph), 126.81-129.55 (Ph), 138.16, 138.36, 139.43, 139.74, 146.31, 147.13 ( $\text{C}_q$ ).

### **1,3-Difenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)imidazolidin (67, új anyag)**

A **38** metil védett  $\alpha$ -D-glükopiranozil-cianid (50 mg, 0.2 mmol) redukzív hirolizisét és a képződő aldehid 1,3-imidazolin származék formájában történő csapdázását az általános módszereknél leírt módon végeztük. A nyersterméket (96 mg), mely az  $\alpha$ - és a  $\beta$ -anomert egyaránt tartalmazza, szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. Az elsőként eluálódott termék az epimerizációval képződött  $\beta$ -anomer imidazolin származék (**68**, 15 mg, 20%);  $R_f$  0.24 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  443.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Az  $\alpha$ -anomer (**67**, főtermék): színtelen olaj (21 mg, 28%);  $R_f$  0.16 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  443.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.21 (m, 1H, CH), 3.34 (m, 1H, CH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.40 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (m, 1H, CH), 3.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.57-3.82 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49 (m, 1H, CH), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 (m, 2H, H-6a, H-6b), 5.87 (d, 1H,  $J$  3.9 Hz,  $\text{NCHN}$ ), 6.59-6.81 (m, 6H, Ph), 7.12-7.30 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 46.96, 47.79 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.46, 59.53, 60.89, 61.39 ( $\text{CH}_3$ ), 72.13 (C-6), 73.66 ( $\text{NCHN}$ ), 78.86, 79.37, 80.11, 81.46, 84.88 (CH), 112.84, 113.27, 117.72, 118.14, 129.49, 129.57 (Ph), 147.70, 14.95 ( $\text{C}_q$ ).

### **1,3-Difenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolidin (68, új anyag)**

A **39** metil védett  $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid (50 mg, 0.2 mmol) redukzív hirolizisét és a képződő aldehid 1,3-imidazolin származék formájában történő csapdázását az általános módszereknél leírt módon végeztük. A nyersterméket (85 mg) szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék színtelen olaj (21 mg, 46%).  $[\alpha]_D^{20}$  +74.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.24 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  443.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (m, 1H, CH), 3.11 (m, 1H, CH), 3.13 (m, 1H, CH), 3.17 (m, 1H, CH), 3.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.48-3.80 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49 (m, 1H, CH), 3.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.58-3.61 (m, 2H, H-6a, H-6b), 5.58 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ),

6.65-6.81 (m, 6H, Ph), 7.18-7.28 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 46.93, 47.09 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.56, 60.03, 60.51, 60.53 ( $\text{CH}_3$ ), 72.08 (C-6), 74.96 ( $\text{NCHN}$ ), 78.57, 79.21, 79.79, 80.41, 90.05 (CH), 112.71, 113.28, 113.85, 117.08, 117.77, 129.52, 129.59 (Ph), 146.53, 146.71 ( $\text{C}_q$ ).

**1,3-Difenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)imidazolidin (69, új anyag)**

A **36** metil védett  $\alpha$ -D-mannopiranozil-cianid (50 mg, 0.2 mmol) redukzív hirolizisét és a képződő aldehid 1,3-imidazolin származék formájában történő csapdázását az általános módszereknél leírt módon végeztük. A nyerterméket (83 mg) szilikagél oszlopon (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék szintelen olaj (37 mg, 41%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -18.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.18 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  443.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (m, 1H, CH), 3.36 (m, 1H, H-6a), 3.51 (m, 1H, CH), 3.53 (m, 1H, H-6b), 3.57 (m, 1H, CH), 3.56-3.88 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.04 (m, 1H, CH), 4.19 (m, 1H, CH), 5.63 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 6.66-6.83 (m, 6H, Ph), 7.18-7.27 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 47.87, 47.12 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.05, 57.39, 58.39, 59.34 ( $\text{CH}_3$ ), 71.06 (CH), 71.17 (C-6), 74.00, 74.68, 74.88 ( $\text{NCHN}$ ), 75.09, 76.33 (CH), 112.85, 113.17, 113.20, 117.06, 117.23, 129.37, 129.40 (Ph), 146.29, 147.13 ( $\text{C}_q$ ).

**1,3-Difenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-mannopiranozil)imidazolidin (70, új anyag)**

A **37** metil védett  $\beta$ -D-mannopiranozil-cianid (50 mg, 0.2 mmol) redukzív hirolizisét és a képződő aldehid 1,3-imidazolin származék formájában történő csapdázását az általános módszereknél leírt módon végeztük. A nyerterméket (84 mg) szilikagél oszlopkromatográfiával (hexán-EtOAc, 9:1) tisztítjuk. A termék szintelen olaj (40 mg, 44%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -42.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.08 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  443.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.18 (m, 2H, CH), 3.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35 (m, 1H, CH), 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.51 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.59 (m, 1H, CH), 3.77 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.81 (m, 1H, CH), 5.67 (d,  $J$  8.1 Hz), 6.72 (t, 1H, Ph), 6.81 (m, 1H, Ph), 6.89 (m, 4H, Ph), 7.18 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 46.35, 50.05 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.09, 59.63, 60.66, 60.92 ( $\text{CH}_3$ ), 72.03 (C-6), 75.50 ( $\text{NCHN}$ ), 76.87, 80.30, 81.32, 87.91 (CH), 114.01, 116.62, 117.49, 120.10, 128.77, 129.36 (Ph), 148.11, 149.18 ( $\text{C}_q$ ).

## 6.6 A 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikopiranozil)acetonitrilek előállítása

### 6.6.1 Az aminoszterilek aldehidekből történő előállítása során alkalmazott általános módszerek (*Strecker reakciók*)

**A módszer** (irodalmi módszer<sup>22</sup>). Az aldehyd száraz diklórmétános oldatához (0.5 mmol aldehyd 6 ml oldószerben) hozzáadjuk a szárítószer (300 mg/mmól, 4Å molekulaszita), majd nitrogéngáz alatt jégűtés közben az amin reagenst. Az elegyet egy órában át kevertetjük, majd hozzáadjuk az acetón-cianhidrin reagenst és 0.1 ekvivalens mennyiségű trietilamint. A reakcióelegyet további egy órában keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd egy éjszakán át szobahőfokon kevertetjük. Az elegyet ezután Celiten szűrjük. A szűrtet bepárlásával nyert terméket hexán-EtOAc eluenssel szilikagél oszlopon tisztítjuk.

**B módszer** (irodalmi<sup>111</sup> módszer). Az aldehyd száraz diklórmétános oldatához (0.5 mmol aldehyd 6 ml oldószerben) hozzáadjuk a szárítószer (300 mg/mmól, 4Å molekulaszita), majd nitrogéngáz alatt jégűtés közben az amin reagenst. Egy tefloncsappal szerelt reakcióedénybe száraz diklórmétánban (1 ml/mmól TMSCN) trimetilszilil-cianidot oldunk, és az elegyhez sztöchiometrikus mennyiségű metanolt adunk. Mindkét elegyet 1 órában át jégűtés közben kevertetjük, majd a cianid reagenst tartalmazó elegyet az aldehidekből és az aminből képződő iminszármazékot tartalmazó reakcióelegyhez adagoljuk. Az elegyet további egy órában keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd egy éjszakán át szobahőfokon kevertetjük. Az elegyet Celiten szűrjük és a szűrtet bepároljuk. A bepárlási maradékot hexán-EtOAc eluenssel szilikagél oszlopon tisztítjuk.

**C módszer.** Az aldehyd száraz diklórmétános oldatához (0.5 mmol aldehyd 6 ml oldószerben) hozzáadjuk a szárítószer (300 mg/mmól, 4Å molekulaszita), majd nitrogéngáz alatt jégűtés mellett az amin reagenst. Egy órában kevertetés után az elegyhez hozzáadjuk a nátrium-cianid és sztöchiometrikus mennyiségű ammónium-bromid 0.5 M metanolos oldatát. A reakcióelegyet további egy órában keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd egy éjszakán át szobahőfokon kevertetjük. Az elegyet ezután Celiten szűrjük, a szűrtet bepárlásával nyert terméket hexán-EtOAc eluenssel szilikagél oszlopon tisztítjuk.



### 6.6.2 Az aminosnitrilek cianidokból történő előállítására alkalmazott általános módszerek (alán-Strecker reakciók, saját módszerek):

**A', B' és C' módszer.** A cianid -78 °C hőmérsékletre hűtött száraz diklórmétános oldatához (0.05 M) nitrogéngáz alatt 1.4 ekvivalens mennyiségű DIBAL-H-t adagolunk, majd az oldatot hőmérsékleten 30 percig kevertetjük. A DIBAL-H feleslegét 0.4 ekvivalens metanol hozzáadásával kvencseljük -78 °C-on 5 perc kevertetéssel. Az elegyhez hozzáadjuk az amin reagenst, majd hagyjuk 0 °C hőmérsékletre melegedni és egy órát kevertetjük.

A cianid reagens alkalmazását az aldehidekből kiinduló szintézisekben részletezett **A, B, vagy C módszer** szerint végezzük. A reakcióelegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük majd diklórmétánnal (20 ml/mmol) hígítjuk és 1N NaOH oldattal (15 ml/mmol) mossuk. A vizes fázist diklórmétánnal (15 ml/mmol) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>) és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon hexán-EtOAc eluenssel tisztítjuk.

### 6.6.3 A diaszterarányok (dr) és az egyes diasztereomerek NMR spektrumainak meghatározása kromatográfiásan szét nem választható diasztereomerek esetén

A kromatográfiásan szét nem választható diasztereomerek esetén a királis aldehidek/cianidok és királis 1-fenil-etilaminok Strecker és alán-Strecker reakciójában képződő termékek dr értékeit a diasztereomerelegy <sup>1</sup>H NMR spektrumában jól elkülönülő, különböző eltolódású CH<sub>3</sub> (1.19-1.41 ppm) protonok jeleinek integrálértékei alapján határoztuk meg. Az akirális aminokkal végzett reakciókban a diasztereomerekben az új sztereocenter CH protonjainak integrálértékei alapján határoztuk meg a dr értékeket. Az egyes diasztereomerek <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR spektrumait a diasztereomerelegy <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR spektrumából a főtermék és a kisebb mennyiségben képződő diasztereomer jeleinek szétválogatásával határoztuk meg a kétdimenziós HSQC spektrum segítségével.

### 6.6.4 Az előállított C-glikoaminonitrilek azonosítása

**(S/R)-2-amino-2-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-galaktopiranozil)acetonitril (71, új anyag)**

A 5 benzil védett cianidból kiinduló, amin reagensként ammónium-bromid metanolos oldatát (2 ekv., 0.5 M oldat) alkalmazó alán-Strecker reakció **B'** változatával az alábbi diasztereomereket izoláltuk.

*Főtermék:*  $R_f$  0.15 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 579.8$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (br.s, 2H, NH), 3.44 (dd,  $J$  1.5, 10.8 Hz, 1H, CH), 3.55 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.63 (m, 2H, CH), 3.91 (s, 1H, H-7), 4.02 (m, 1H, CH), 4.15 (dd, 1H,  $J$  9.3, 9.6 Hz, CH), 4.28-5.02 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.22-7.39 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 44.03 (C-7), 68.51 (C-6), 72.38 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.15 (CH), 73.79 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.14 (CH), 74.83 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.37 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.12 (CH), 76.64 (CH), 121.38 (CN), 127.8-127.85 (Ph), 138.13, 138.35, 138.37, 139.07 ( $\text{C}_q$ ).

*Kisebb mennyiségben képződött diasztereomer:*  $R_f$  0.19 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 579.8$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (br.s, 2H, NH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.48 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.50 (m, 1H, CH), 3.61 (m, 1H, CH), 3.93 (s, 1H, H-7), 3.99 (m, 1H, CH), 4.16 (dd, 1H,  $J$  9.3, 9.3 Hz, CH), 4.26-4.98 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.23-7.39 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 51.74 (C-7), 68.48 (C-6), 72.41 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.57 (CH), 73.75 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.44 (CH), 77.08 ( $\text{PhCH}_2$ ), 79.50 ( $\text{PhCH}_2$ ), 84.62 (CH), 85.05 (CH), 119.25 (CN), 127.62-128.66 (Ph), 138.23, 138.43, 138.58, 139.07 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(1,5-anhidro-2-dezoxi-*D*-lixo-hex-1-enopiranozil)-acetonitril (73, új anyag)**

A **48** benzil védett galaktál-aldehidből és a **6** cianidból kiinduló (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**, **B**) és alán-Strecker reakciókban (**A'**) kromatográfiásan nem elválasztható diasztereomerelegy képződött.  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 575.4$   $[M+H]^+$ .

*R-diasztereomer* (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (d, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-9), 3.76 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-7), 3.97 (m, 1H, CH), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 4.16 (t, 1H,  $J$  2.7 Hz, CH), 4.28 (m, 1H, CH), 4.42-4.89 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.08 (d, 1H,  $J$  3.0 Hz, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.70 (C-9), 50.80 (C-7), 56.26 (C-8), 68.12 (C-6), 71.21 (CH), 71.30 (CH), 71.60 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.49 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.70 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.93 (CH), 99.29 (C-2), 117.56 (CN), 127.16, 127.42, 127.76, 127.86, 127.90, 127.96, 127.99, 128.07, 128.16, 128.19, 128.59, 128.65, 128.69, 128.88, 128.99 (Ph), 138.21, 138.41, 138.46, 143.09 ( $\text{C}_q$ ), 148.00 (C-1).

*S-diasztereomer:*  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz, H-9), 3.75 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.97 (m, 1H, H-8), 4.01 (s, 1H, H-7), 4.12 (m, 1H, CH), 4.18 (m, 1H, CH), 4.41 (m, 1H, CH), 4.43-4.89 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.07 (d, 1H,  $J$  3.0 Hz, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H,

Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.25 (C-9), 50.41 (C-7), 55.96 (C-8), 68.02 (C-6), 71.23 (CH), 71.32 (CH), 71.60 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.49 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.83 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.75 (CH), 99.70 (C-2), 117.66 (CN), 127.16, 127.42, 127.76, 127.86, 127.90, 127.96, 127.99, 128.07, 128.16, 128.19, 128.59, 128.65, 128.69, 128.88, 128.99 (Ph), 138.41, 138.47, 138.53, 143.95 ( $\text{C}_q$ ), 148.16 (C-1).

**(*S/R*)-2-Benzilamino-2-*C*-(1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*lixo*-hex-1-enopiranozil)acetonitril**  
(**74**, új anyag)

A **48** benzil védett galaktál-aldehidből kiinduló benzilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**, **B**) reakciókban az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.27 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 561.8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) képződtek.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.82 (m, 1H, H-8a), 3.87 (s, 1H, H-7), 3.98 (m, 1H, CH), 4.06 (m, 1H, H-8b), 4.18 (m, 1H, CH), 4.25 (t, 1H,  $J$  6.0 Hz, CH), 4.40-4.89 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.10 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, H-2), 7.19-7.41 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 50.6 (C-8), 51.6 (C-7), 67.7 (C-6), 70.6 (CH), 71.1 (CH), 71.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.6 (CH), 100.1 (C-2), 117.1 (CN), 127.4, 127.7, 127.8, 127.9, 127.94, 127.98, 128.1, 128.3, 128.4, 128.42, 128.47, 128.5, 128.7 (Ph), 137.8, 138.0, 138.1, 138.2 ( $\text{C}_q$ ), 147.0 (C-1).

*S*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.80 (m, 1H, H-8a), 3.91 (s, 1H, H-7), 3.95 (m, 1H, CH), 4.09 (m, 1H, H-8b), 4.20 (m, 1H, CH), 4.28 (m, 1H, CH), 4.40-4.94 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.19 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, H-2), 7.19-7.41 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 50.6 (C-8), 51.7 (C-7), 67.8 (C-6), 70.8 (CH), 71.2 (CH), 71.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.34 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.7 (CH), 99.5 (C-2), 117.1 (CN), 127.4, 127.7, 127.77, 127.9, 127.94, 127.98, 128.1, 128.3, 128.4, 128.42, 128.47, 128.5, 128.7 (Ph), 137.8, 138.0, 138.1, 138.2, ( $\text{C}_q$ ), 147.2 (C-1).

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*lixo*-hex-1-enopiranozil)-acetonitril** (**75**, új anyag)

A **48** benzil védett galaktál-aldehidből kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**, **B**) reakciókban az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 575.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) képződtek.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 3.78 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.86 (s, 1H, H-7), 3.89 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 3.97 (m, 1H, CH), 4.12 (t, 1H,  $J$  3.0 Hz, CH), 4.18 (m, 1H, CH), 4.41-4.94 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.81 (m, 1H, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.2 (C-9), 50.4 (C-7), 55.1 (C-8), 67.9 (C-6), 71.0 (CH), 71.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 71.8 (CH), 73.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.5 (CH), 101.1 (C-2), 117.9 (CN), 127.4, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, (Ph), 138.1, 138.4, 138.7, 143.8 ( $\text{C}_q$ ), 146.6 (C-1).

*S*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 3.75 (s, 1H, H-7), 3.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.97 (m, 1H, CH), 4.07 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.13 (m, 1H, CH), 4.31 (m, 1H, CH), 4.41-4.94 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.05 (d, 1H,  $J$  3.3 Hz, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.9 (C-9), 51.0 (C-7), 56.4 (C-8), 68.0 (C-6), 70.6 (CH), 71.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 71.6 (CH), 73.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.82 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.8 (CH), 99.3 (C-2), 117.4 (CN), 127.7, 127.74, 127.9, 127.97, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.64, 128.7, 128.74 (Ph), 138.2, 138.4, 138.6, 142.9 ( $\text{C}_q$ ), 148.0 (C-1).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(1,5-anhidro-2-dezoxi-*D*-arabino-hex-1-enopiranozil)-acetonitril (76, új anyag)**

A **56** benzil védett glükál-aldehidből és a **13** cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**, **B**) és alán-Strecker reakciókban (**A'**) az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.21 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 575.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ) képződtek.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37 (d, 1H,  $J$  6.4 Hz, H-9), 3.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.78 (s, 1H, H-7), 3.97 (d, 1H,  $J$  3.5 Hz, H-4), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.4 Hz, H-8), 4.16 (dd, 1H,  $J$  3.7, 3.5 Hz, H-3), 4.28 (t, 1H,  $J$  5.4 Hz, H-5), 4.46-5.08 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.47 (d, 1H,  $J$  3.7 Hz, H-2), 5.13 (d, 1H,  $J$  3.0 Hz, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.73 ( $\text{CH}_3$ ), 50.45 (C-7), 56.20 (C-8), 68.08 (C-6), 70.95 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.45, 73.65 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.85 (CH), 75.36 (CH), 77.88 (CH), 98.70 (C-2), 117.35 (CN), 126.49, 126.84, 126.96, 127.63, 127.75, 127.80, 127.94, 128.45, 128.69, 128.82 (Ph), 138.00, 138.06, 138.10, 142.70 ( $\text{C}_q$ ), 148.46 (C-1).

*S*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (d, 3H,  $J$  6.4 Hz, H-9), 3.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.95 (q, 1H,  $J$  6.4 Hz, H-8), 3.96 (d, 1H,  $J$  3.5 Hz, H-4), 3.99 (s, 1H, H-7), 4.18 (dd, 1H,  $J$  2.3, 3.5 Hz, H-3), 4.28 (t, 1H,  $J$  5.4 Hz, H-5), 4.43 (d, 1H,  $J$  2.3 Hz, H-2), 4.51-5.07 (m, 6H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.03 (d, 1H,  $J$  3.0 Hz, H-2), 7.18-7.42 (m, 20H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 23.41 (CH<sub>3</sub>), 50.29 (C-7), 55.60 (C-8), 68.08 (C-6), 70.86, 73.33, 73.54 (PhCH<sub>2</sub>), 73.85 (CH), 74.31 (CH), 77.68 (CH), 99.49 (C-2), 117.37 (CN), 126.71, 126.93, 127.02, 127.65, 127.77, 127.84, 128.41, 128.48, 128.74 (Ph), 138.00, 138.06, 138.10, 143.60 (C<sub>q</sub>), 148.00 (C-1).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (77, új anyag)**

A **47** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-aldehidből (reduktív hidrolízis nyersterméke) és az **5** cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**B**) és alán-Strecker reakciók (**A'**, **B'**) az alábbi diasztereomereket eredményezték.

*R*-diasztereomer (főtermék): *R<sub>f</sub>* 0.23 (hexán-EtOAc, 8:2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.39 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, H-9), 2.12 (br. s, 1H, NH), 3.49 (dd, 1H, *J* 9.3, 1.5 Hz, CH), 3.58 (dd, 1H, *J* 9.3, 2.7 Hz, CH), 3.60 (m, 1H, CH), 3.62 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.64 (m, 1H, H-7), 4.03 (m, 1H, CH), 4.04 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8), 4.27 (dd, 1H, *J* 9.3, 9.3Hz, CH), 4.22-5.02 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 6.81-6.85 (m, 2H, Ph), 7.13-7.37 (m, 23H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 24.6 (C-9), 49.4 (C-7), 56.3 (C-8), 68.4 (C-6), 72.3 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (CH), 73.8 (PhCH<sub>2</sub>), 74.2 (CH), 74.4 (PhCH<sub>2</sub>), 75.4 (PhCH<sub>2</sub>), 77.4 (CH), 79.1 (CH), 85.0 (CH), 119.3 (CN), 127.6, 127.62, 127.67, 127.8, 127.9, 128.0, 128.04, 128.1, 128.2, 128.5, 128.69, 128.7, 129.9 (Ph), 138.1, 138.12, 138.23, 139.26, 143.3 (C<sub>q</sub>); MS (ESI): *m/z* = 683.5 [M+H]<sup>+</sup>.

*S*-diasztereomer: *R<sub>f</sub>* 0.17 (hexán-EtOAc, 8:2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.25 (d, 3H, *J* 6.3 Hz, H-9), 1.87 (br.s, 1H, NH), 3.51 (m, 1H, CH), 3.55 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.59 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, 1H, *J* 9.3, 2.7 Hz, CH), 3.99 (q, 1H, *J* 6.3 Hz, H-8), 4.00 (m, 1H, CH), 4.02 (m, 1H, H-7), 4.10 (dd, 1H, *J* 9.3, 9.3Hz, CH), 4.36-5.01 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.17-7.35 (m, 25H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 21.9 (C-9), 49.8 (C-7), 55.9 (C-8), 68.7 (C-6), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (CH), 73.7 (PhCH<sub>2</sub>), 75.4 (PhCH<sub>2</sub>), 75.9 (PhCH<sub>2</sub>), 76.1 (CH), 77.6 (CH), 78.8 (CH), 84.7 (CH), 117.4 (CN), 127.1, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.6, 128.7, 128.9 (Ph), 138.0, 138.2, 138.3, 139.1, 144.7 (C<sub>q</sub>); MS (ESI): *m/z* = 683.5 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*S/R*)-2-Benzhidrilamino-2-*C*-(2,3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)acetonitril (78, új anyag)**

A **47** benzil védett galaktál-aldehidből (reduktív hidrolízis nyerste-méke) kiinduló, benzhidrilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (C) reakcióban az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 745.5$   $[M+H]^+$ ) képződtek.

*Főtermék:*  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.63 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz, NH), 3.44-3.70 (m, 5H, CH, H-6a, H-6b), 3.79 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz, H-7), 3.92 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, CH), 4.01 (m, 1H, CH), 5.11 (s, 1H,  $CHPh_2$ ), 4.34-5.06 (m, 8H,  $PhCH_2$ ), 6.80 (m, 2H, Ph), 7.17-7.54 (m, 28H, Ph);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 49.3 (C-7), 65.1 (C-8), 68.3 (C-6), 73.5 ( $PhCH_2$ ), 73.9 (CH), 74.5 ( $PhCH_2$ ), 74.6 ( $PhCH_2$ ), 76.5 ( $PhCH_2$ ), 77.3 (CH), 78.9 (CH), 84.9 (CH), 119.0 (CN), 126.9, 127.3, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8 (Ph), 138.1, 138.2, 138.4, 139.3, 141.5, 143.6 ( $C_q$ ).

*Kisebb mennyiségben képződött diasztereomer:*  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.48 (d, 1H,  $J$  11.6 Hz, NH), 3.57-3.68 (m, 5H, CH, H-6a, H-6b), 3.86 (d, 1H,  $J$  11.6 Hz, H-7), 3.92 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, CH), 4.01 (m, 1H, CH), 5.11 (s, 1H, H-8), 4.34-5.06 (m, 8H,  $PhCH_2$ ), 6.80 (m, 2H, Ph), 7.17-7.54 (m, 28H, Ph);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 50.3 (C-7), 65.6 (C-8), 68.6 (C-6), 73.6 ( $PhCH_2$ ), 74.2 (CH), 74.5 ( $PhCH_2$ ), 74.6 ( $PhCH_2$ ), 76.3 ( $PhCH_2$ ), 77.7 (CH), 79.5 (CH), 84.6 (CH), 118.4 (CN), 126.9, 127.3, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.8, (Ph), 137.6, 137.9, 138.1, 139.3, 141.3, 143.4 ( $C_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)acetonitril**  
(**79**, új anyag)

A **55** benzil védett  $\alpha$ -glükózil-aldehidből (reduktív hidrolízis nyerste-méke) és a **25** cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**) és alán-Strecker reakciók (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezték.

*S-diasztereomer* (főtermék):  $R_f$  0.18 (hexán-EtOAc, 8:2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz, H-9), 3.56 (m, 1H, CH), 3.63 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.88 (m, 3H, CH), 4.02 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 4.03 (d, 1H,  $J$  8.4 Hz, H-7), 4.22 (dd, 1H,  $J$  8.4, 3.0 Hz, H-1), 4.42-4.76 (m, 8H,  $PhCH_2$ ), 7.08-7.40 (m, 25H, Ph);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.7 (C-9), 48.2 (C-7), 57.2 (C-8), 69.1 (C-6), 73.1 (C-1), 73.7 ( $PhCH_2$ ), 73.9 ( $PhCH_2$ ), 74.0 (CH), 74.1 ( $PhCH_2$ ), 74.3 ( $PhCH_2$ ), 76.5 (CH), 77.1 (CH), 79.1 (CH), 119.2 (CN), 127.1, 127.7, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9 (Ph), 137.5, 138.1, 138.3, 138.5, 144.7 ( $C_q$ ); MS (ESI):  $m/z = 683.6$   $[M+H]^+$ .

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.20 (hexán-EtOAc, 8:2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 3.58 (m, 1H, H-7), 3.63 (m, 3H, CH, H-6a, H-6b), 3.81 (m, 1H, CH), 4.01-4.08 (m, 3H, CH), 4.06 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8) 4.42-4.76 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.09-7.38 (m, 25H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.8 (C-9), 48.5 (C-7), 56.4 (C-8), 69.2 (C-6), 73.1 (C-1), 73.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.1 (CH), 74.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.24 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.3 (CH), 77.5 (CH), 81.1 (CH), 119.5 (CN), 127.0, 127.4, 127.46, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.7 (Ph), 137.5, 137.9, 138.1, 138.3, 146.6 ( $\text{C}_q$ ); MS (ESI):  $m/z$  = 683.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(S/R)-2-((S)-1-Feniletilamino)-2-C-(2,3,4,6-tetra-O-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-acetonitril (80, új anyag)**

A **60** benzil védett  $\alpha$ -mannozil-aldehidből (reduktív hidrolízis nyersterméke) és a **36** cianidból kiinduló, (S)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**) és alán-Strecker reakciók (**A'**) az alábbi diasztereomerek eredményezték.

*R*-diasztereomer (főtermék): Mp 105-107 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  -36.2 (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.24 (hexán-EtOAc, 1:1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.08 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz, NH), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (dd, 1H,  $J$  3.6, 2.4 Hz, H-2), 3.59 (m, 1H, H-7), 3.60 (m, 1H, H-4), 3.64 (m, 2H, H6a, H6b), 3.67 (m, 1H, H-3), 3.89 (dd, 1H,  $J$  9.1, 3.6 Hz, H-1), 4.05 (1H, m, H-5), 4.06 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 7.24-7.37 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.1 (C-9), 50.0 (C-7), 56.1 (C-8), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.9 (C-1), 70.1 (C-6), 73.5 (C-5), 75.0 (C-2), 75.1 (C-4), 75.2 (C-3), 117.7 (CN), 126.9, 127.5, 128.7 (Ph), 143.2 ( $\text{C}_q$ ); MS (ESI):  $m/z$  = 379.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer:  $[\alpha]_D^{20}$  +31.2 (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.26 (hexán-EtOAc, 1:1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (d, 3H,  $J$  6.4 Hz, H-9), 2.11 (br.s, 1H, NH), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (m, 1H, CH), 3.67 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.79 (m, 1H, CH), 3.82 (m, 1H, CH), 4.04 (m, 4H, CH, H-7, H-8), 7.21-7.38 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.8 (C-9), 49.2 (C-7), 56.1 (C-8), 57.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.2 (CH), 70.2 (C-6), 74.2 (CH), 74.3 (CH), 75.6 (CH), 75.9 (CH), 119.1 (CN), 127.1, 127.7, 128.8 (Ph), 145.0 ( $\text{C}_q$ ); MS (ESI):  $m/z$  = 379.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2-dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (81, új anyag)**

A **63** benzil védett dezoxi-galaktozil-aldehidből és a **28** cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**) és alán-Strecker (**A'**) reakciókban az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.41 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  = 577.1  $[M+H]^+$ ) képződtek.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz, H-9), 1.66 (m, 1H, H-2a), 2.45 (ddd, 1H,  $J$  12.0, 12.0, 11.8 Hz, H-2b), 3.26 (d, 1H,  $J$  3.6 Hz, H-7), 3.49-3.70 (m, 4H, CH, H-6a, H-6b), 3.90 (m, 1H, CH), 4.04 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 4.40-5.00 (m, 6H,  $PhCH_2$ ), 7.19-7.39 (m, 20H, Ph);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.2 (C-9), 28.5 (C-2), 52.5 (C-7), 56.4 (C-8), 69.2 (C-6), 70.5 ( $PhCH_2$ ), 72.3 (CH), 73.7 ( $PhCH_2$ ), 74.3 ( $PhCH_2$ ), 75.8 (CH), 78.1 (CH), 78.3 (CH), 118.8 (CN), 127.2, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 129.0 (Ph), 138.2, 138.4, 139.3, 143.6 ( $C_q$ ).

*S*-diasztereomer:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.99 (m, 1H, H-2a), 2.15 (ddd, 1H,  $J$  12.0, 12.0, 11.8 Hz, H-2b), 3.63 (m, 1H, H-7), 3.49-3.71 (m, 4H, CH, H-6a, H-6b), 3.90 (m, 1H, CH), 4.06 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.40-4.97 (m, 6H,  $PhCH_2$ ), 7.20-7.40 (m, 20H, Ph);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.3 (C-9), 29.9 (C-2), 53.3 (C-7), 56.2 (C-8), 69.2 (C-6), 70.5 ( $PhCH_2$ ), 72.6 (CH), 73.7 ( $PhCH_2$ ), 74.3 ( $PhCH_2$ ), 75.6 (CH), 77.3 (CH), 78.4 (CH), 118.8 (CN), 127.1, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 128.9 (Ph), 138.2, 138.4, 139.1, 144.7 ( $C_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2-dezoxi-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -glükopiranozil)-acetonitril (82, új anyag)**

A **64** benzil védett dezoxi-glükózil-aldehidből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett Strecker (**A**) reakcióban az alábbi szét nem választható diasztereomerek ( $R_f$  0.60 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 577.5  $[M+H]^+$ ) képződtek.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.80 (br.s 1H, NH), 1.93 (ddd, 1H,  $J$  12.6, 11.5, 10.9 Hz, H-2a), 2.02 (ddd, 1H,  $J$  12.6, 5.2, 2.7 Hz, H-2b), 3.29 (d, 1H,  $J$  3.3 Hz, H-7), 3.43 (dt, 1H,  $J$  9.3, 3.0 Hz, H-5), 3.48-3.70 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 3.74 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.50-4.92 (m, 6H,  $PhCH_2$ ), 7.18-7.38 (m, 20H, Ph);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.9 (C-9), 32.3 (C-2), 52.0 (C-7), 56.3 (CH, C-8), 69.2 (C-6), 71.7 ( $PhCH_2$ ), 73.4 ( $PhCH_2$ ), 74.7 (CH), 75.1



(PhCH<sub>2</sub>), 77.9 (CH), 79.3 (C-5), 80.3 (CH), 118.5 (CN), 126.9, 127.5, 127.7, 128.3, 128.4, 128.8 (Ph), 138.3, 138.4, 143.1 (C<sub>q</sub>).

*S*-diasztereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.34 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, H-9), 1.71 (m, 1H, H-2a), 2.22 (m, 1H, H-2b), 3.38 – 3.82 (m, 6H, CH), 3.69 (m, 1H, H-7), 4.06 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8), 4.50-4.92 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 7.18-7.38 (m, 20H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 22.1 (C-9), 33.9 (C-2), 53.0 (C-7), 55.9 (C-8), 68.9 (C-6), 71.8 (PhCH<sub>2</sub>), 73.1 (PhCH<sub>2</sub>), 74.8 (CH), 75.2 (PhCH<sub>2</sub>), 77.9 (CH), 79.3 (CH), 80.4 (CH), 117.6 (CN), 126.6, 126.7, 127.2, 127.8, 128.1, 128.7 (Ph-CH), 138.1, 138.3, 144.4 (C<sub>q</sub>).

#### **(*S*/*R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)propionitril (83)**

Az acetonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (A') képződött diasztereomerek nem választhatók szét (Hozam: 92%, dr. 1.80). *R<sub>f</sub>* 0.28 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI): *m/z* = 175.3 [M+H]<sup>+</sup>.

*S*-diasztereomer (főtermék): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (d, 3H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CHCN), 1.43 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CHNH), 3.25 (q, 1H, *J* 7.2 Hz, CHCN), 4.09 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, PhCHCH<sub>3</sub>), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 20.02 (CH<sub>3</sub>CHCN), 24.93 (CH<sub>3</sub>CHNH), 43.28 (CH<sub>3</sub>CHCN), 56.72 (PhCHCH<sub>3</sub>), 121.08 (CN), 126.80, 126.93, 127.73, 128.83 (Ph), 131.79 (C<sub>q</sub>).

*R*-diasztereomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.48 (d, 3H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CHCN), 3.74 (q, 1H, *J* 7.2 Hz, CHCN), 4.06 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, PhCHCH<sub>3</sub>), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph).

#### **(*S*/*R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)valeronitril (84)**

A butironitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (A', C') képződött diasztereomerek nem választhatók szét (A': Hozam: 82%, dr. 2.05; C': Hozam: 94%, dr. 4.01). *R<sub>f</sub>* 0.35 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI): *m/z* = 203.4 [M+H]<sup>+</sup>.

*S*-diasztereomer (főtermék): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37 (d, 3H, *J* 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.41-1.79 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, 1H, *J* 6.8 Hz, CHCN), 4.09 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, PhCHCH<sub>3</sub>), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13.53 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.93 (CH<sub>2</sub>), 25.03 (CH<sub>3</sub>CH), 35.82, 35.92 (CH<sub>2</sub>), 48.10 (CH<sub>3</sub>CHCN), 56.59 (PhCHCH<sub>3</sub>), 120.68 (CN), 126.92, 127.65, 128.77 (Ph), 143.48 (C<sub>q</sub>).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (t, 3H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.35 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.41-17.9 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (t, 1H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-3,3-dimetil-butironitril (85)**

A pivalonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött diasztereomerek nem választhatók szét (**A'**: Hozam: 91%, dr. 1.85 **C'**: Hozam: 98%, dr. 2.93).  $R_f$  0.46 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 217.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (s, 9H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.38 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.84 (s, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 34.14 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 56.82 ( $\text{CHCN}$ ), 59.01 ( $\text{PhCHCH}_3$ ), 119.97 (CN), 127.10, 127.62, 128.70 (Ph), 143.68 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 9H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.32 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.29 (s, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.00 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.82 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 34.49 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 56.63 ( $\text{CHCN}$ ), 58.79 ( $\text{PhCHCH}_3$ ), 119.79 (CN), 127.10, 127.62, 128.70 (Ph), 145.09 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)oktadekán-nitril (86, új anyag)**

A heptadekanonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött diasztereomerek nem választhatók szét (**A'**: Hozam: 67%, dr. 1.95; **C'**: Hozam: 71%, dr. 4.91).  $R_f$  0.16 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 385.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (t, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.19-1.80 (m, 33H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.15 (t, 1H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.08 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (t, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.19-1.80 (m, 33H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (t, 1H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.04 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph).

Az 1,5-diciano-pentánból kiinduló alán-Strecker reakcióban mindkét cianocsoport reagálhat.

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)oktán-dinitril (87a, új anyag, csak az egyik cianocsoport reagál)**

Az 1,5-diciano-pentánból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**) képződött aminosnitril diasztereomerek nem választatók szét (Hozam: 43%, dr. 2.32).  $R_f$  0.14 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 256.3$   $[M+H]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (t, 3H,  $J$  6.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.39-1.82 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (t, 2H  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.15 (t, 1H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.08 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23-7.39 (m, 5H, Ph).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (t, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.39-1.82 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (t, 2H,  $J$  5.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.64 (t, 1H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.01 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23-7.39 (m, 5H, Ph).

**(*S*/*R*)-2-(*S*/*R*)-8-bisz-((*S*)-1-feniletilamino)nonán-dinitril (87b, új anyag, mindkét cianocsoport reagál)**

Az 1,5-diciano-pentánból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**) képződött diaminosnitril diasztereomerek nem választatók szét (Hozam: 50%), a képződött diasztereomerelegy NMR-spektrumában kettő típusú jelcsoport van jelen  $R_f$  0.20 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 389.7$   $[M+H]^+$ .

*Főtermék(ek)*:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (t, 6H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.60 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (t, 2H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.14 (m, 2H,  $\text{CHCN}$ ), 4.08 (m, 2H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.21-7.36 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.96 ( $\text{CH}_3$ ), 25.40, 28.42, 28.47, 33.70 ( $\text{CH}_2$ ), 33.71 ( $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 48.18 ( $\text{CHCN}$ ), 56.65 ( $\text{CH}_3$ ), 120.55 (CN), 126.93, 127.70, 128.79 (Ph), 143.43 ( $\text{C}_q$ ).

*Melléktermék(ek)*:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.60 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (t, 2H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.63 (m, 2H,  $\text{CHCN}$ ), 4.04 (m, 2H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.21-7.36 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.23 ( $\text{CH}_3$ ), 25.47, 28.47, 28.50, 33.65 ( $\text{CH}_2$ ), 33.70 ( $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 48.28 ( $\text{CHCN}$ ), 56.25 ( $\text{CH}_3$ ), 120.20 (CN), 126.93, 127.70, 128.79 (Ph), 144.68 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S*/*R*)-2-Ciklohexil-2-((*S*)-1-feniletilamino)acetonsnitril (88)**

A ciklohexán-karbonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminosnitril diasztereomerek nem választatók szét (**A'**: Hozam: 92%, dr. 3.41; **C'**: Hozam: 98%, dr. 5.34).  $R_f$  0.43 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 243.4$   $[M+H]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98-1.91 (m, 11H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.99 (d, 1H,  $J$  6.2 Hz, CHCN), 4.07 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23-7.36 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 26.00 ( $\text{CH}_3$ ), 25.79, 29.66, 29.97 ( $\text{CH}_2$ ), 41.06 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 54.14 (CHCN), 56.62 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 120.01 (CN), 126.98, 127.61, 128.75 (Ph), 143.62 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98-1.91 (m, 11H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.33 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (d, 1H,  $J$  6.2 Hz, CHCN), 4.01 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23-7.36 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.74 ( $\text{CH}_3$ ), 25.79, 29.66, 29.97 ( $\text{CH}_2$ ), 41.06 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 54.14 (CHCN), 56.29 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 119.87 (CN), 126.98, 127.61, 128.75 (Ph), 143.19 ( $\text{C}_q$ ).

#### **(*S*/*R*)-2-Fenil-2-((*S*)-1-feniletilamino)acetonitril (89)**

A benzonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választhatók szét (**A'**: Hozam: 75%, dr. 1.90; **C'**: Hozam: 95%, dr. 5.34).  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 237.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.80 (s, 1H, NH), 4.24 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.38 (s, 1H, CHCN), 7.21-7.69 (m, 10H, Ph).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.80 (s, 1H, NH), 3.99 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.69 (s, 1H, CHCN), 7.21-7.69 (m, 10H, Ph).

#### **(*S*/*R*)-2-(*p*-Tolil)-2-((*S*)-1-feniletilamino)acetonitril (90)**

A *p*-tolunitrillből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választhatók szét (**A'**: Hozam: 53%, dr. 2.32; **C'**: Hozam: 67%, dr. 6.14).  $R_f$  0.44 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 251.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.74 (s, 1H, NH), 2.35 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 4.23 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.34 (s, 1H, CHCN), 7.16-7.49 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.37 ( $\text{CH}_3$ ), 25.08 ( $\text{PhCH}_3$ ), 52.35 (CHCN), 57.05 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.33 (CN), 127.20, 127.28, 128.02, 129.12, 129.81 (Ph), 139.07, 143.37 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.74 (s, 1H, NH), 2.37 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 3.97 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.64 (s, 1H, CHCN), 7.16–7.49 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.40 ( $\text{CH}_3$ ), 25.12 ( $\text{PhCH}_3$ ), 51.82 (CHCN), 56.04 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.33 (CN), 127.20, 127.28, 128.02, 129.12, 129.81 (Ph), 139.07, 143.37 ( $\text{C}_q$ ).

### 3-Fenil-(*S*/*R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril (92)

A benzil cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választathatók szét (**A'**: Hozam: 80%, dr. 3.01; **C'**: Hozam: 98%, dr. 3.34).  $R_f$  0.33 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 251.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (s, 1H, NH), 3.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz, CHCN), 4.03 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20–7.37 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.95 ( $\text{CH}_3$ ), 39.68 ( $\text{CH}_2$ ), 49.39 (CHCN), 56.53 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.98 (CN), 126.88, 127.69, 128.80, 129.65 (Ph), 135.24, 143.29 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (s, 1H, NH), 3.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz, CHCN), 4.04 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.20–7.37 (m, 10H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.95 ( $\text{CH}_3$ ), 39.68 ( $\text{CH}_2$ ), 49.72 (CHCN), 56.18 ( $\text{CHCH}_3$ ), 121.71 (CN), 126.88, 127.69, 128.80, 129.65 (Ph), 135.24, 143.29 ( $\text{C}_q$ ).

### 3-naftil-(*S*/*R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril (93)

A 2-naftil-acetonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választathatók szét (**A'**: Hozam: 84%, dr. 1.52; **C'**: Hozam: 66%, dr. 3.84).  $R_f$  0.28 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 301.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 1H, NH), 3.18 (t, 1H,  $J$  6.2 Hz, CHCN), 4.07 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23–7.87 (m, 12H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.86 ( $\text{CH}_3$ ), 39.71 ( $\text{CH}_2$ ), 49.21 (CHCN), 56.54 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.98 (CN), 126.04, 126.34, 126.78, 126.87, 127.38, 127.49, 127.67, 127.74, 127.81, 128.44, 128.77 (Ph), 132.68, 133.47, 143.24, 144.47 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37 (d, 3H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 1H, NH), 3.56 (t, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.23-7.87 (m, 12H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.39 ( $\text{CH}_3$ ), 39.71 ( $\text{CH}_2$ ), 49.66 ( $\text{CHCN}$ ), 56.20 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.71 (CN), 126.04, 126.34, 126.78, 126.87, 127.38, 127.49, 127.67, 127.74, 127.81, 128.44, 128.77 (Ph), 132.75, 133.47, 143.24, 144.47 ( $\text{C}_q$ ).

### 3-Fenoxi-(*S/R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril (94)

A fenoxi-acetonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek (**A'**: Hozam: 60%, dr. 1.39; **C'**: Hozam: 58%, dr. 4.50) oszlopkromatográfiásan szétválaszthatók (hexán-EtOAc, 8:2).

*R*-diasztereomer (főtermék): Op 45-46 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  -136.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 267.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (d, 3H,  $J$  6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (br. s, 1H, NH), 3.56 (m, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.15 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.17 (q, 1H,  $J$  6.7 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.16 – 4.23 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.90 (m, 2H, OPh), 7.02 (m, 1H, OPh), 7.20-7.50 (m, 7H, OPh, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 48.3, 56.7, 68.4, 115.0, 122.1, 127.2, 128.1, 129.1, 129.8, 143.1, 158.2 ( $\text{C}_q$ ).

*S*-diasztereomer: Op 75-76 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  -22.0 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.25 (hexán-EtOAc, 8:2);

MS (ESI):  $m/z$  = 267.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d, 3H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (br.s, 1H, NH), 4.04 (m, 1H,  $\text{H}_A$ ), 4.13 (q, 1H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.16 – 4.23 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.90 (m, 2H, OPh), 7.02 (m, 1H, OPh), 7.20-7.50 (m, 7H, OPh, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 48.3, 56.3, 68.0, 115.0, 122.1, 127.0, 128.2, 129.0, 129.8 (Ph) 144.4, 158.1 ( $\text{C}_q$ ).

### (*S/R*)-2-(*p*-metoxifenil)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril (95)

A *p*-metoxifenil-acetonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választathatók szét (**A'**: Hozam: 87%, dr. 1.41; **C'**: Hozam: 76%, dr. 5.50).  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z$  = 281.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*S*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (d,  $J$  6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 (s, 1H, NH), 2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (t,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (q,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 6.85 (m, 2H, Ph), 7.14-7.36 (m, 7H, Ph).

*R*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J$  6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 (s, 1H, NH), 2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (t,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (q,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 6.85 (m, 2H, Ph), 7.14-7.36 (m, 7H, Ph).

### **(*S/R*)-2-(*p*-nitrofenil)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propionitril (96)**

A *p*-nitrofenil-acetonitrilből kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**, **C'**) képződött aminonitril diasztereomerek nem választhatók szét (**A'**: Hozam: 45%, dr. 2.19; **C'**: Hozam: 76%, dr. 2.23).  $R_f$  0.17 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 296.5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*R*-diasztereomer (főtermék):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (d,  $J$  6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 (s, 1H, NH), 3.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.45 (t,  $J$  6.4 Hz, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.04 (q,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.17-7.49 (m, 7H, Ph), 8.17 (m, 2H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.92 ( $\text{CH}_3$ ), 39.56 ( $\text{CH}_2$ ), 48.85 ( $\text{CHCN}$ ), 56.78 ( $\text{CHCH}_3$ ), 119.56 (CN), 123.92, 126.93, 127.98, 128.95, 130.63 (Ph), 142.92, 143.07 ( $\text{C}_q$ ).

*S*-diasztereomer:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J$  6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 (s, 1H, NH), 3.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (t,  $J$  6.4 Hz, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.06 (q,  $J$  6.6 Hz, 1H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 7.17-7.49 (m, 7H, Ph), 8.17 (m, 2H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.23 ( $\text{CH}_3$ ), 39.56 ( $\text{CH}_2$ ), 49.19 ( $\text{CHCN}$ ), 56.38 ( $\text{CHCH}_3$ ), 118.83 (CN), 123.92, 126.93, 127.98, 128.95, 130.63 (Ph), 142.92, 143.07 ( $\text{C}_q$ ).

### **3-Fenoxi-(*S/R*)-2-((*R*)-1-feniletilamino)propionitril (99)**

A fenoxi-acetonitrilből kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin jelenlétében végzett alán-Strecker reakcióban (**A'**) képződött aminonitril diasztereomerek (Hozam: 62%, dr. 1.43) oszlopkromatográfiásan szétválaszthatók (hexán-EtOAc, 8:2).

*S*-diasztereomer (főtermék): Op 45-46 °C;  $[\alpha]_D^{20} +136.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.30 (hexán-EtOAc, 8:2).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48 (d, 3H,  $J$  6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (br. s, 1H, NH), 3.57 (m, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.15 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.16 (q, 1H,  $J$  6.7 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.16 – 4.23 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.90 (m, 2H, OPh), 7.02 (m, 1H, OPh), 7.19-7.50 (m, 7H, OPh, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 48.5, 56.9, 68.4, 115.0, 122.3, 127.2, 128.1, 129.1, 129.8, 143.1, 158.2 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer: Op 75-76 °C;  $[\alpha]_D^{20} +19.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.25 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 267.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d, 3H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (br.s, 1H, NH), 4.04 (m, 1H,  $\text{H}_\text{A}$ ), 4.13 (q, 1H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.17 – 4.24 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.91 (m, 2H,  $\text{OPh}$ ), 7.02 (m, 1H,  $\text{OPh}$ ), 7.20-7.50 (m, 7H,  $\text{OPh}$ , Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 48.3, 56.2, 68.2, 115.0, 122.3, 127.0, 128.2, 129.0, 129.8, 144.5, 158.1 ( $\text{C}_\text{q}$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (100, új anyag)**

A **26** benzil védett  $\alpha$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.17 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 683.5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.27 (br. s, 1H, NH), 3.66 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.78 (s, 1H, CH), 3.79 (m, 1H, CH), 3.91 (m, 1H, CH), 4.02 (s, 1H, H-7), 4.04 (m, 2H, CH, H-8), 4.33 (m, 1H, H-1), 4.53-4.80 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.17-7.39 (m, 25H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.92 (C-9), 49.81 (C-7), 57.49 (C-8), 66.07 (C-6), 69.74 (C-1), 70.20 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.15 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.31 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.60 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.00 (CH), 75.05 (CH), 81.54 (CH), 84.50 (CH), 118.59 (CN), 127.02-128.81 (Ph), 137.32, 137.74, 137.93, 138.38 (Ph) 144.41 ( $\text{C}_\text{q}$ ).

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 683.5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 3.62 (s, 1H, H-7), 3.64 (m, 3H, CH, H-6a, H-6b), 3.86 (m, 1H, CH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.02 (m, 2H, CH, H-8), 4.28 (m, 1H, H-1) 4.28-4.76 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.19-7.38 (m, 25H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.63 (C-9), 49.51 (C-7), 56.21 (C-8), 66.08 (C-6), 69.74 (C-1), 70.20 ( $\text{PhCH}_2$ ), 71.65 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.60 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.07 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.26 (CH), 75.67 (CH), 77.90 (CH), 83.28 (CH), 118.93 (CN), 127.05-129.11 (Ph), 137.15, 137.25, 137.93, 138.25, 144.18 ( $\text{C}_\text{q}$ ); MS (ESI):  $m/z = 705.6$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**(*S/R*)-2-Benzilamino-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)acetonitril (101, új anyag)**

A **25** benzil védett  $\alpha$ -glükózil-cianidból kiinduló, benzilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**B'**, **C'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

Főtermék:  $R_f$  0.25 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z = 669.8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.58-3.69 (m, 3H, H-6a, H-6b, CH), 3.84 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz,  $\text{PhCHHN}$ ), 3.86 (dd, 1H,  $J$  11.7 Hz,  $\text{PhCHHN}$ ), 3.93 (d, 1H,  $J$  5.7 Hz, H-7), 4.02 (d, 1H,  $J$



6.6 Hz, CH), 4.12 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz, CH), 4.13 (m, 1H, CH), 4.22 (dd, 1H,  $J$  5.7 Hz, H-1), 4.42-4.72 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.20-7.38 (m, 25H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 49.83 (C-7), 51.58 (PhCH<sub>2</sub>N), 68.95 (C-6), 73.05 (CH), 73.64 (PhCH<sub>2</sub>), 73.90 (PhCH<sub>2</sub>), 73.92 (CH), 74.10 (PhCH<sub>2</sub>), 74.30 (PhCH<sub>2</sub>), 76.54 (H-1), 77.26 (CH), 79.63 (CH), 120.75 (CN), 127.89, 128.05, 128.31, 128.58, 128.69, 128.92, 129.01 (Ph), 138.25, 144.43 (C<sub>q</sub>).

*Kisebb mennyiségben képződött diasztereomer:*  $R_f$  0.35 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI):  $m/z$  = 669.8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.54-3.69 (m, 3H, H-6a, H-6b), 3.78 (d, 1H,  $J$  12.9 Hz, PhCHH), 3.74-3.86 (m, 2H, CH, PhCHH), 3.89 (m, 2H, CH), 3.97 (d, 1H,  $J$  8.7 Hz, H-7), 4.27 (dd, 1H,  $J$  4.5 Hz, 8.7 Hz, H-1), 4.41-4.71 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>), 7.12-7.36 (m, 25H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 49.25 (C-7), 51.66 (PhCH<sub>2</sub>N), 69.00 (C-6), 72.53 (CH), 73.67 (PhCH<sub>2</sub>), 73.73 (CH), 73.83 (PhCH<sub>2</sub>), 74.00 (PhCH<sub>2</sub>), 74.14 (CH), 76.26(PhCH<sub>2</sub>), 76.91 (CH), 78.82 (CH), 118.93 (CN), 127.72, 127.95, 128.06, 128.13, 128.32, 128.64, 128.72, 128.81 (Ph), 137.46, 138.16, 138.63, 144.55 (C<sub>q</sub>).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (102, új anyag)**

A **40** metil védett  $\alpha$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 379.6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, d,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.85 (1H, s, NH), 3.27 (dd, 1H,  $J$  1.5 Hz, 9.6 Hz, CH), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.73 (m, 2H, CH), 3.89 (s, 1H, H-7), 4.02 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.04 (m, 1H, CH), 4.27 (m, 1H, CH), 7.24-7.41 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 23.23 (C-9), 49.85 (C-7), 57.55 (OCH<sub>3</sub>), 57.69 (C-8), 59.13 (OCH<sub>3</sub>), 59.24 (OCH<sub>3</sub>), 59.38 (OCH<sub>3</sub>), 69.87 (CH), 70.47 (C-6), 74.55 (CH), 74.91 (CH), 75.23 (CH), 79.18 (CH), 118.72 (CN), 127.17, 127.63, 128.75 (PhCH), 143.35 (C<sub>q</sub>).

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.14 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 379.6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.41 (3H, d,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.01 (1H, s, NH), 3.16 (dd, 1H,  $J$  3.0 Hz, 9.3 Hz, CH), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (m, 1H, H-6a), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 1H, H-7), 3.56 (m, 1H, CH), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (m, 1H, CH), 3.75 (m, 2H, CH), 3.85 (m, 1H, H-6b), 4.04 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 7.24-7.37 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 24.77 (C-9), 48.97 (C-7), 56.45 (OCH<sub>3</sub>), 58.49 (C-8), 60.86 (OCH<sub>3</sub>), 61.03

(OCH<sub>3</sub>), 61.45 (OCH<sub>3</sub>), 68.32 (C-6), 74.98 (CH), 86.79 (CH), 119.43 (CN), 127.41, 127.71, 127.90 (PhCH), 144.54 (C<sub>q</sub>).

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (103, új anyag)**

A **40** metil védett  $\alpha$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**C'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék): *R*<sub>f</sub> 0.35 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI): *m/z* = 379.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.39 (d, 3H, *J* 6.3 Hz, H-9), 2.17 (br s, 1H, NH), 3.12-3.19 (m, 2H, CH), 3.26-3.36 (m, 2H, CH), 3.42 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.54 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (d, 1H, H-7), 3.61 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.62-3.65 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.07 (q, 1H, H-8), 4.19 (m, 1H, CH), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25.12 (C-9), 49.81 (C-7), 56.32 (C-8), 59.57 (OCH<sub>3</sub>), 60.69 (OCH<sub>3</sub>), 60.81 (OCH<sub>3</sub>), 60.83 (OCH<sub>3</sub>), 71.49 (C-6), 78.79 (CH), 79.47 (CH), 79.80 (CH), 80.67 (CH), 88.78 (CH), 117.62 (CN), 126.97, 127.74, 128.89 (Ph), 143.13 (C<sub>q</sub>).

*R*-diasztereomer: *R*<sub>f</sub> 0.30 (hexán-EtOAc, 7:3); MS (ESI): *m/z* = 379.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.33 (d, 3H, *J* 6.3 Hz, H-9), 2.17 (s, 1H, NH), 3.13 (m, 1H, CH), 3.26-3.36 (m, 2H, CH), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 1H, CH), 3.53 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64-3.69 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.04 (q, 1H, H-8), 4.07 (s, 1H, H-7), 4.17 (m, 1H, CH), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 21.71 (C-9), 48.49 (C-7), 56.24 (C-8), 59.48 (OCH<sub>3</sub>), 61.18 (OCH<sub>3</sub>), 61.23 (OCH<sub>3</sub>), 61.27 (OCH<sub>3</sub>), 70.87 (C-6), 78.63 (CH), 79.47 (CH), 79.46 (CH), 81.80 (CH), 87.64 (CH), 117.47 (CN), 126.97, 127.74, 128.89 (Ph), 143.13 (C<sub>q</sub>).

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)acetonitril (104, új anyag)**

A **38** metil védett  $\alpha$ -glükózil-cianidból kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**C'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék): *R*<sub>f</sub> 0.25 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI): *m/z* = 379.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.41 (3H, d, *J* 6.6 Hz, H-9), 2.23 (1H, s, NH), 3.16 (dd, 1H, *J* 6.3, 8.1 Hz, H-2), 3.35 (dd, 1H, *J* 6.3, 6.6 Hz, H-3), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.48 (m, 1H, CH), 3.51 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (m, 1H, H-7), 3.54 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.56 (m, 1H, CH), 4.08 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8), 4.19 (dd, 1H, *J* 5.1, 8.4 Hz, H-1), 7.23-

7.39 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.63 (C-9), 47.50 (C-7), 56.05 (C-8), 58.98 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.33 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.35 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.53 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.43 (C-6), 72.81 (H-1), 72.97 (CH), 77.64 (H-2), 79.22 (CH), 80.53 (H-3), 119.02 (CN), 126.86, 127.76, 127.91 (PhCH), 143.26 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.21 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z = 379.6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (3H, d,  $J$  6.3 Hz, H-9), 2.23 (1H, s, NH), 3.17 (m, 1H, CH), 3.37 (m, 1H, CH) 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45-3.60 (m, 13H,  $\text{OCH}_3$ , CH), 4.02 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.06 (s, 1H, H-7), 4.17 (m, 1H, CH), 7.24-7.41 (m, 5H, Ph).

**(*S/R*)-2-Benzilamino-2-*C*-(2,3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)acetonitril (105, új anyag)**

A **5** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-cianidból kiinduló, benzilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*Főtermék*:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -32.4 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 670.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (d, 1H,  $J$  9.3 Hz, H-2), 3.58 (m, 1H, H-3), 3.59 (m, 1H, H-4), 3.60 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.86 (s, 1H, H-7), 3.83 (dd, 2H,  $J$  13.1, 12.9 Hz, H-8a, H-8b), 4.02 (m, 1H, H-5), 4.29 (d, 1H,  $J$  9.3 Hz H-1), 4.40-5.20 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.95-7.05 (m, 2H, Ph), 7.19-7.39 (m, 23H Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 49.6 (C-7), 51.1 (C-8), 68.2 (C-6), 72.1 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.5 (C-5), 73.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.3 (C-1), 75.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.3 (C-4), 79.0 (C-2), 84.4 (C-3), 118.8 (CN), 127.4-128.7 (Ph), 137.8, 137.9, 138.0, 138.8 ( $\text{C}_q$ ).

*Kisebbs mennyiségben képződött diasztereomer*:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  11.1 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f$  0.15 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 670.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (d, 1H,  $J$  9.9, 2.4 Hz, H-3), 3.58 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.59 (m, 1H, H-5), 3.60 (dd, 1H,  $J$  1.8, 9.6, 1H, H-1), 3.87 (d, 1H,  $J$  1.8 Hz, H-7), 3.92 (dd, 2H,  $J$  12.9, 87.3 Hz, H-8a, H-8b), 4.02 (d, 1H,  $J$  2.4 Hz, H-4), 4.07 (d, 1H,  $J$  9.6, 9.9 Hz, H-2), 4.41 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.57-5.01 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.08 (m, 2H, Ph), 7.25-7.36 (m, 23H, Ph),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 50.8 (C-7), 51.5 (C-8), 68.4 (C-6), 72.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.2 (C-4), 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.8 (C-2), 77.3 (C-5), 79.1 (C-3), 84.3 (C-1), 117.2 (CN), 127.3-128.6 (Ph), 137.7, 137.8, 138.0, 138.8 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (106, új anyag)**

A **5** benzil védett  $\beta$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.29 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 683.9$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.16 (1H, NH), 3.54-3.69 (m, 6H, CH), 4.01 (q, 1H, H-8), 4.04 (s, 1H, H-7), 4.16 (d, 1H,  $J$  10.6 Hz, CH), 4.39-5.09 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.21-7.40 (m, 25H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.14 (C-9), 48.72 (C-7), 55.77 (C-8), 68.31 (C-6), 72.27 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.57 (CH), 73.66 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.29 (CH), 74.35 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.56 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.54 (CH), 79.29 (CH), 84.67 (CH), 118.77 (CN), 126.75-128.73 (Ph), 138.03, 138.22, 138.33, 139.07, 145.15 ( $\text{C}_q$ ).

*S*-diasztereomer:  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI):  $m/z = 683.9$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.62 (1H, NH), 3.42 (dd, 1H,  $J$  2.2, 10.0 Hz, CH), 3.57 (d, 1H,  $J$  3.0 Hz, H-7), 3.61 (m, 2H, CH), 3.65 (m, 1H, CH), 4.01 (dd, 1H,  $J$  3.2, 5.8 Hz, CH), 3.96 (1H,  $J$  9.4 Hz, CH), 4.07 (q, 1H, H-8), 4.37-5.03 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.23-7.42 (m, 25H, Ph).

**(*S*/*R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)acetonitril (**107**, új anyag)**

A **12** benzil védett  $\beta$ -glükózil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.25 (hexán-EtOAc, 8:2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.26 (br. s, 1H, NH), 3.53 (m, 1H, CH), 3.57 (m, 1H, CH), 3.61 (m, 1H, CH), 3.63 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.68 (m, 1H, H-7), 4.01 (m, 1H, CH), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.26 (m, 1H, CH), 4.20-4.94 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.03-7.37 (m, 25H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.4 (C-9), 49.6 (C-7), 56.7 (C-8), 68.9 (C-6), 72.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.1 (CH), 74.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.7 (CH), 74.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.6 (CH), 79.1 (CH), 85.8 (CH), 119.8 (CN), 127.1-129.8 (Ph), 138.1, 138.2, 138.3, 139.35, 143.2 ( $\text{C}_q$ ); MS (ESI):  $m/z = 683.6$   $[M+H]^+$ .

*S*-diasztereomer:  $R_f$  0.19 (hexán-EtOAc, 8:2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (d, 3H,  $J$  6.3 Hz, H-9), 2.14 (br.s, 1H, NH), 3.55 (m, 3H, H-6a, H-6b), 3.58 (m, 1H, CH), 3.63 (m, 1H, CH), 3.95 (m, 1H, H-7), 4.01 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 4.03 (m, 1H, CH), 4.15 (dd, 1H,  $J$  5.3, 9.0 Hz, CH), 4.39-5.03 (m, 8H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.19-7.37 (m, 25H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.4 (C-9), 49.7 (C-7), 56.8 (C-8), 68.9 (C-6), 72.1 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.5 (CH), 73.4

(PhCH<sub>2</sub>), 75.5 (PhCH<sub>2</sub>), 76.3 (PhCH<sub>2</sub>), 76.8 (CH), 78.2 (CH), 78.8 (CH), 84.6 (CH), 118.6 (CN), 127.3-129.2 (Ph), 138.0, 138.2, 138.3, 139.1, 144.7 (C<sub>q</sub>); MS (ESI):  $m/z$  = 683.5 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril**

(108, új anyag)

A **41** metil védett  $\beta$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakciók (A\*, C\*) az alábbi diasztereomereket eredményezték.

*R*-diasztereomer(főtermék):  $R_f$  0.17 hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 379.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.41 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.93 (br s, 1H, NH), 3.16 (dd, 1H, CH), 3.27 (m, 1H, CH), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 1H, H-7), 3.57 (m, 2H, H-6a H-6b), 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.68-3.76 (m, 2H, CH), 4.02 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 24.78 (C-9), 48.97 (C-7), 56.46 (C-8), 59.26, 59.30, 59.38 (OCH<sub>3</sub>), 70.47 (C-6), 74.91, 74.99, 75.98, 79.19, 86.79 (CH), 119.46 (CN), 127.17, 127.63, 127.90, 128.74 (Ph), 143.35 (C<sub>q</sub>).

*S*-diasztereomer:  $R_f$  0.19 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 379.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.93 (br s, 1H, NH), 3.16 (m, 1H, CH), 3.27 (m, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.57 (m, 3H, H-6a, H-6b, CH), 3.88 (m, 2H, CH, H-7), 4.01 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 23.23 (C-9), 49.86 (C-7), 56.43 (C-8), 60.87, 61.52, 61.66 (OCH<sub>3</sub>) 68.32 (C-6), 69.87, 74.55, 75.33, 79.12, 86.04 (CH), 118.72 (CN), 127.01, 127.42, 127.78, 128.75 (Ph), 143.12 (C<sub>q</sub>).

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-acetonitril (109, új anyag)**

A **41** metil védett  $\beta$ -galaktozil-cianidból kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (C\*) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.19 (hexán-EtOAc, 6:4); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +55.9 (c 0.93, CHCl<sub>3</sub>); MS (ESI):  $m/z$  = 379.6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.41 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 1.95 (br s, 1H, NH), 3.15 (dd, 1H,  $J$  6.0, 8.4 Hz, CH), 3.35 (dd, 1H,  $J$  6.3, 6.6 Hz, CH), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 1H, CH), 3.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 1H,

H-7), 3.55 (m, 1H, CH), 4.08 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.19 (dd, 1H,  $J$  5.1, 8.7 Hz, CH), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.73 (C-9); 47.59 (C-7), 56.13 (C-8), 59.07 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.47 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.62 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.52 (C-6), 72.90 (CH), 73.06 (CH), 78.18 (CH), 79.31 (CH), 80.62 (CH), 119.12 (CN), 126.94, 127.85, 128.94 (Ph), 143.36 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 6:4); MS (ESI):  $m/z$  = 379.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.3 Hz), 1.93 (br s, 1H, NH), 3.15 (m, 1H, CH), 3.30-3.37 (m, 2H, CH), 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (s, 1H, CH), 3.55 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (q, 1H, H-8), 4.06 (s, 1H, H-7), 4.19 (m, 1H, CH), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.73 (C-9), 47.48 (C-7), 56.44 (C-8), 59.36 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.35 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.74 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.67 (C-6), 78.43 (CH), 79.27 (CH), 79.23 (CH), 82.15 (CH), 85.44 (CH), 116.93 (CN), 126.88, 127.65, 128.77 (Ph), 144.23 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S/R*)-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)acetonitril  
(110, új anyag)**

A **39** metil védett  $\beta$ -glükózil-cianidból kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**C'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*S*-diasztereomer (főtermék):  $R_f$  0.23 (hexán-EtOAc, 6:4);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9); 2.12 (br s, 1H, NH), 3.15 (m, 2H, H-2, H-4); 3.17 (m, 1H, H-3), 3.31 (m, 1H, H-5), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (m, 1H, H-1), 3.54 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (d, 1H,  $J$  2.1 Hz, H-7), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 7.23-7.38 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.12 (C-9), 49.81 (C-7), 56.33 (C-8), 59.56 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.69 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.82 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.90 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.50 (C-6), 78.80 (C-1), 79.47 (C-5), 79.80 (CH), 80.67 (CH), 88.78 (C-3), 117.62 (CN), 126.97, 127.74, 128.89 (Ph), 143.13 ( $\text{C}_q$ ).

*R*-diasztereomer:  $R_f$  0.21 (hexán-EtOAc, 6:4);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (d, 3H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.01 (br s, 1H, NH), 3.12 (dd, 1H,  $J$  9.3 Hz, 9.3 Hz, H-2), 3.22 (dd, 1H,  $J$  9.3 Hz, 8.7 Hz, H-3), 3.28 (d, 1H,  $J$  1.8 Hz, 1.8 Hz, H-5), 3.32 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (dd, 1H,  $J$  1.8 Hz, 8.7 Hz, H-4), 3.51 (d, 1H,  $J$  9.3 Hz, H-1), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (d, 1H,  $J$  1.5 Hz, H-6a), 3.60 (m, 1H, H-6b), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.3 Hz, H-8), 4.07 (s, 1H, H-7), 7.23-7.39 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.73 (C-9), 48.50 (C-7), 55.85 (C-8), 59.39 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.58 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.88 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.95 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.16 (C-6), 78.79 (C-1), 78.90 (C-4), 79.64 (C-5), 79.77 (C-2), 89.01 (C-3), 118.70 (CN), 126.88, 127.75, 128.77 (Ph), 144.92 ( $\text{C}_q$ ).

**(*S/R*)-2-((*S*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\beta$ -D-mannopiranozil)-acetonitril (111, új anyag)**

A **37** metil védett  $\beta$ -mannozil-cianidból kiinduló, (*S*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi diasztereomereket eredményezte.

*R*-diasztereomer (főtermék):  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -67.2 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.13 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z = 379.6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (3H, d,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.01 (1H, s, NH), 3.22 (dd, 1H,  $J$  2.8 Hz, 9.3 Hz, H-3), 3.28 (m, 1H, H-5), 3.39 (m, 1H, H-4), 3.39 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (dd, 1H,  $J$  0.7 Hz, 8.3 Hz, H-1), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (d, 1H,  $J$  5.1 Hz, H-6a), 3.61 (d, 1H,  $J$  1.8 Hz, H-6b), 3.68 (d, 1H,  $J$  8.3, H-7), 3.87 (dd, 1H,  $J$  0.7 Hz, 2.8 Hz, H-2), 4.05 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 7.24-7.37 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.88 (C-9), 49.88 (C-7), 56.79 (C-8), 58.32 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.65 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.03 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 72.05 (C-6), 75.44 (C-2), 76.45 (C-4), 78.35 (C-1), 79.86 (C-5), 86.72 (C-3), 118.67 (CN), 126.78, 127.80, 129.03 (PhCH), 143.31 ( $\text{C}_q$ ).

*S*-diasztereomer:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -16.0 (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.22 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z = 379.6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, d,  $J$  6.6 Hz, H-9), 2.09 (1H, s, NH), 2.98 (m, 1H, CH), 3.17 (m, 1H, CH), 3.34 (m, 1H, CH), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (m, 1H, CH), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.87 (m, 1H, CH), 4.02 (q, 1H,  $J$  6.6 Hz, H-8), 4.07 (s, 1H, H-7), 7.23-7.38 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.13 (C-9), 49.12 (C-7), 56.08 (C-8), 57.04 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.00 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.67 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.36 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.87 (C-6), 73.72 (CH), 75.55 (CH), 76.10 (CH), 79.88 (CH), 86.31 (CH), 119.17 (CN), 126.48, 127.75, 128.71 (PhCH), 144.55 ( $\text{C}_q$ ).

**6.6.5 Tiokarbamid organokatalizátorok alkalmazása a reakciók diasztereoszelektivitásának növelésére**

A 6.6.1 és 6.6.2 fejezetekben az aminonitrilek előállítása során a hidrocianálási lépésben a cianid donor hozzáadása előtt adjuk a katalizátort a reakcióelegyhez.

**(*S/R*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*arabino*-hex-1-enopiranozil)-acetonitril (112, új anyag)**

A **13** benzil védett glükózil-cianidból kiinduló, (*R*)-1-feniletilamin reagens jelenlétében végzett alán-Strecker reakció (**A'**) az alábbi szét nem választható (*R<sub>f</sub>* 0.20 (hexán-EtOAc, 8:2); MS (ESI): *m/z* = 575.2 [M+H]<sup>+</sup>) diasztereomereket eredményezett.

*S*-diasztereomer(főtermék): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, H-9); 1.87 (wide s, 1H, NH); 3.77-4.20 (m, 5H, CH); 3.78, (s, 1H, H-7); 3.92 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8); 4.50-4.84 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>); 5.09 (d, 1H, *J* 3.0Hz, H-2); 7.23-7.38 (m, 20H, Ph). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24.8 (C-9); 50.8 (C-7); 56.4 (C-8); 68.2, 71.0, 73.7 (PhCH<sub>2</sub>); 74.0, 75.2, 78.1 (CH); 99.0 (C-2); 117.4 (CN); 127.1-129.0 (Ph); 148.6 (C-1).

*R*-diasztereomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (d, 3H, *J* 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>); 1.87 (wide s, 1H, NH); 3.78 (m, 1H, CH); 3.77-4.20 (m, 4H, CH); 3.87 (s, 1H, H-7); 4.05 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8); 4.97 (d, 1H, *J* 3.0Hz, H-2); 7.23-7.38 (m, 20H, Ph). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 23.7 (C-9); 50.3(C-7); 55.6 (C-8); 68.2, 71.1, 73.8 (PhCH<sub>2</sub>); 74.1, 75.7, 78.1 (CH); 100.1 (C-2); 117.6 (CN); 127.1-129.0 (Ph); 147.8 (C-1).

### **1-((*S*)-1-Feniletilimino)-4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-*D*-lìxo-heptopiranoz (113, új anyag)**

#### **(*N*-((*S*)-1-feniletil)-2,6-anhidro-3-dezoxi-*D*-lìxo-hept-2-enopiranozilimin)**

A **48** galaktál aldehidet (111 mg, 0.25 mmol) absz. diklórmétánban (5 ml) oldjuk és nitrogén alatt szobahőmérsékleten hozzáadjuk a molekulaszítát (4Å, 100 mg) majd az (*S*)-1-feniletilamint (33.5 µl, 1.05 ekv.) és az elegyet 2 órán át kevertetjük. Az elegyet szűrjük, az oldószert 25 °C hőmérsékletű vízfürdön lepároljuk, a nyersterméket (144 mg) tisztítás nélkül használjuk a következő reakcióban. *R<sub>f</sub>* 0.37 (hexán-EtOAc, 6:4).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, 3H, H-9), 3.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.02 (m, 1H, CH), 4.22-4.26 (m, 2H, CH), 4.42 (q, 1H, *J* 6.6 Hz, H-8), 4.44-4.91 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 5.37 (d, 1H, *J*=2.1 Hz, H-2), 7.18-7.39 (m, 20H, Ph), 7.60 (s, 1H, CH=N); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24.4 (C-9), 67.7 (C-6), 69.6 (C-8), 70.9 (CH), 71.5 (CH), 71.8 (PhCH<sub>2</sub>), 73.6 (PhCH<sub>2</sub>), 73.8 (PhCH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 108.2 (C-2), 127.1, 127.2, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (Ph), 138.3, 138.4, 138.5, 144.4 (C<sub>q</sub>), 150.5 (C-1), 155.4 (CH=N).

### **1-Benzilimino-(4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-*D*-lìxo-heptopiranoz (114, új anyag)**



**(*N*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-*D*-*lixo*-hept-2-enopiranozilimin)**

A **48** galaktál aldehidet (111 mg, 0.25 mmol) absz. diklórmétánban (5 ml) oldjuk és nitrogén alatt szobahőmérsékleten hozzáadjuk a molekulaszítát (4Å, 100 mg) majd a benzilamint (29 µl, 1.05 ekv.) és az elegyet 2 órán át kevertetjük. Az elegyet szűrjük, az oldószert 25 °C hőmérsékletű vízfürdőn lepároljuk, a nyersterméket (137 mg) tisztítás nélkül használjuk a következő reakcióban. *R*<sub>f</sub> 0.36 (hexán-EtOAc, 6:4).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.79 (d, 2H, *J* 6.6 Hz, H-6a, H-6b), 4.07 (m, 1H, H-4), 4.23 (dd, 1H, *J* 6.9, 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.32 (m, 1H, H-3), 4.42 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.64 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.66 (d, 1H, *J* 12.0 Hz, H8a), 4.71 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1H, *J* 12.0 Hz, 1H, H8b), 5.35 (s, 1H, H-2), 7.20-7.37 (m, 20H, Ph), 7.59 (s, 1H, CH=N); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 64.8 (C-8), 67.8 (C-6), 70.2 (CH), 71.3 (PhCH<sub>2</sub>), 72.5 (CH), 73.6 (PhCH<sub>2</sub>), 74.2 (PhCH<sub>2</sub>), 76.4 (CH), 109.3 (C-2), 127.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (Ph), 137.1, 138.4, 138.6, 138.7 (C<sub>q</sub>), 150.6 (C-1), 157.3 (CH=N).

**1-((*R*)-1-Feniletilimino)-(4,5,7-tri-*O*-benzil-2,6-anhidro-3-dezoxi-2,3-didehidro-*D*-*lixo*-heptopiranóz (115, új anyag)**

**(*N*-((*R*)-1-feniletil)-2,6-anhidro-3-dezoxi-*D*-*lixo*-hept-2-enopiranozilimin)**

A **48** galaktál aldehidet (111 mg, 0.25 mmol) absz. diklórmétánban (5 ml) oldjuk és nitrogén alatt szobahőmérsékleten hozzáadjuk a molekulaszítát (4Å, 100 mg) majd az (*R*)-1-feniletilamint (33.5 µl, 1.05 ekv.) és az elegyet 2 órán át kevertetjük. Az elegyet szűrjük, az oldószert 25 °C hőmérsékletű vízfürdőn lepároljuk, a nyersterméket (143 mg) tisztítás nélkül használjuk a következő reakcióban. *R*<sub>f</sub> 0.37 (hexán-EtOAc, 6:4).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (t, 3H, *J* 6.9 Hz, H-9), 3.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.02 (m, 1H, CH), 4.24 (m, 1H, CH), 4.29 (m, 1H, CH), 4.41 (q, 1H, *J* 6.9 Hz, H-8), 4.44-4.91 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 5.37 (m, 1H, H-2), 7.18-7.38 (m, 20H, Ph), 7.59 (s, 1H, CH=N); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24.3 (C-9), 68.0 (C-6), 69.5 (C-8), 70.5 (CH), 71.4 (PhCH<sub>2</sub>), 72.3 (CH), 73.7 (PhCH<sub>2</sub>), 74.1 (PhCH<sub>2</sub>), 76.5 (C-3), 108.2 (C-2), 127.2, 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7 (Ph), 138.2, 138.4, 138.6, 144.4 (C<sub>q</sub>), 150.7 (C-1), 155.6 (CH=N).

## 6.6.6 Az előállított C-glikoaminonitrilek reakciói

### (*R/S*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-galactal)-acetamid (116)

A **109-S** aminonitrilt (38 mg, 0.1 mmol) sósavgázzal telített metanolban (2 ml) oldunk, és az elegyet két órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd 1 éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ismételt toluolos lepárlással szárazra pároljuk. A vékonyréteggromatográfia szerint egyfoltos terméket (32 mg) nem tisztítottuk.

$R_f$  0.37 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 397.6  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (m, 3H, H-9), 3.18 (m, 1H, CH), 3.41 (m, 1H, CH), 3.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.59 (m, 3H, H-6a, H-6b, CH), 3.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (m, 1H, H-7), 4.15 (m, 1H, H-8), 4.23 (m, 1H, CH), 6.52 (br s, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.16-7.41 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 26.43 (C-9); 48.72 (C-7), 56.83 (C-8), 59.19 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.68 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.96 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.52 ( $\text{OCH}_3$ ), 72.59 (C-6), 73.15 (CH), 73.86 (CH), 78.95 (CH), 79.66 (CH), 80.96 (CH), 126.94, 127.85, 128.94 (Ph), 143.36 ( $\text{C}_q$ ), 172.18 (CO).

### (*R/S*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-galactal)-ecetsav (117)

A **109-S** aminonitril (0.11 mmol) etanolos oldatához (15 ml) hozzáadjuk a szárított kálium karbonátot (73 mg, 0.55 mmol) és az elegyet 1 héten át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet szűrjük, az oldószer lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk hexán-EtOAc (75:25) eluenssel. A termék diasztereomerelegy, szintelen olaj (19 mg, 47%).  $R_f$  0.56 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI):  $m/z$  = 366.4  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (m, 3H, H-9), 2.06 (br s, 1H, NH), 3.26-3.44 (m, 10H,  $\text{CH}_3$ , CH), 3.54-3.70 (m, 2H, CH), 4.00-4.29 (m, 4H, CH), 4.68 (d, 1H, H-2), 7.16-7.45 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.71 (C-9); 57.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.94 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.22, ( $\text{OCH}_3$ ), 60.81 (C-8), 74.00 (C-6), 80.98 (CH), 82.55 (CH), 88.05 (CH), 102.71 (C-7), 127.04, 127.33, 129.09 (Ph), 145.52 ( $\text{C}_q$ ) 174.18 (CO)

### *N*-formil-(*R/S*)-2-((*R*)-1-Feniletilamino)-2-*C*-(3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-galactal)-acetonitril (118)

A **109-S** aminonitrilt (117 mg, 0.31 mmol) jégűtés közben frissen készített hangyasav ecetsav vegyesanhidridben (680  $\mu\text{l}$ , 7.7 mmol) oldjuk és 30 percig kevertetjük, ezután az elegyet két és fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A vegyesanhidridet

vízvákuumban lepároljuk (ismételt bepárlás toulollal). A maradékot diklórmétánban (12 ml) oldjuk, és tel. nátrium-hidrogénkarbonát oldattal (10 ml) mossuk. Szárítás (MgSO<sub>4</sub>), bepárlás. A termék a vékonyrétegkromatográfia szerint egységes anyag, szintelen olaj (114 mg, 90%).

*R<sub>f</sub>* 0.27 (hexán-EtOAc, 1:1); MS (ESI): *m/z* = 407.6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48 (d, 3H, *J* 6.6 Hz, H-9), 3.21 (m, 1H, CH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.63 (m, 3H, H-6a, H-6b, CH), 4.24 (m, 1H, CH), 4.43 (m, 1H, CH), 4.67 (m, 1H, H-7), 5.05 (m, 1H, H-8), 7.16-7.43 (m, 5H, Ph), 8.04 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 18.73 (C-9); 44.59 (C-7), 59.07 (OCH<sub>3</sub>), 59.45 (OCH<sub>3</sub>), 59.47 (OCH<sub>3</sub>), 59.62 (OCH<sub>3</sub>), 65.13 (C-8), 71.52 (C-6), 72.90 (CH), 73.06 (CH), 78.18 (CH), 79.31 (CH), 80.62 (CH), 117.12 (CN), 126.94, 127.85, 128.94 (Ph), 141.34 (C<sub>q</sub>), 162.35 (CHO).

**(*R*)-1-((*S*)-1-Feniletilamino)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-etilén-(1,2)-diamin (119, új anyag)**

A **79-*R*** aminonitril származék (74 mg, 0.11 mmol) tetrahidrofurános (2 ml) oldatához -78 °C hőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a lítium-alumínium-hidrid tetrahidrofurános oldatát (55  $\mu$ l 2M THF oldat, 1.1 ekv.) és az elegyet 3 órán át -78 °C-on, majd további egy órán át -30 °C-kevertetjük. A reakcióelegyet jégűtés közben 1M NaOH oldatra (15 ml) öntjük és diklórmétánnal (3x15 ml) extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO<sub>4</sub>), szűrjük, az oldószert lepároljuk. A nyersterméket (71 mg) szilikagél oszlopon tisztítjuk (0,5% NH<sub>4</sub>OH tartalmú diklórmétán:metanol, 9:1). A termék szintelen olaj (44 mg, 59%), *R<sub>f</sub>* 0.50 (1% NH<sub>4</sub>OH tartalmú kloroform-metanol, 9:1); MS (ESI): *m/z* = 687.9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37 (d, 3H, *J* 6.0 Hz, H-9); 2.36 (br. s, 3H, NH, NH<sub>2</sub>); 2.73 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.86 (d, 1H, *J* 12.9 Hz, CHHNH<sub>2</sub>), 3.08 (dd, *J* 5.7, 12.9 Hz, 1H, CHHNH<sub>2</sub>), 3.36 (m, 1H, CH), 3.44 (m, 1H, CH), 3.53 (dd, 1H, *J* 6.6, 9.0 Hz, CH), 3.58-3.74 (m, 3H, CH, H-6a, H-6b), 3.81 (dd, 1H, *J* 9.0, 9.0 Hz, CH), 3.92 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.10 (d, 1H, *J* 11.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.48-4.93 (m, 7H, PhCH<sub>2</sub>), 6.88 (m, 2H, Ph), 7.09-7.41 (m, 23H, Ph). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 25.41 (C-9), 42.96 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 53.41 (C-7), 54.60 (C-8); 69.66 (C-6), 73.58, 74.62, 75.23, 75.72 (PhCH<sub>2</sub>), 78.08 (CH), 78.82 (CH), 78.83 (CH), 81.69 (CH), 87.97 (CH), 127.41, 127.57, 127.65, 127.85, 127.87, 127.90, 128.04, 128.21, 128.38, 128.68 (Ph), 138.30, 138.43, 138.53, 138.81, 145.76 (C<sub>q</sub>).

**(*R*)-1-((*S*)-1-feniletilamino)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-etilén-(1,2)-diamin (120, új anyag)**

A **80-*R*** aminonitril származék (76 mg, 0.2 mmol) tetrahydrofurános (2 ml) oldatához -78 °C hőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a lítium-alumínium-hidrid tetrahydrofurános oldatát (110  $\mu$ l, 2M THF oldat, 1.1 ekv.), majd az elegyet 3 órán át -78 °C-on, majd további egy órán át -30 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet jégűtés közben 1M NaOH oldatra (15 ml) öntjük és diklórmétánnal (3x15 ml) extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, az oldószert lepároljuk. A nyersterméket (70 mg) szilikagél oszlopon tisztítjuk (0,5% NH<sub>4</sub>OH tartalmú diklórmétán:metanol, 9:1). A termék szintelen olaj (44 mg, 58%), *R<sub>f</sub>* 0.29 (1% NH<sub>4</sub>OH tartalmú kloroform-metanol, 9:1); MS (ESI): *m/z* = 383.2 [M+H]<sup>+</sup>.

*R<sub>f</sub>* 0.29 (kloroform-metanol, 9:1, 1% NH<sub>4</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.36 (d, 3H, *J* 5.1 Hz, H-9); 2.44 (br. s, 3H, NH, NH<sub>2</sub>); 2.52 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (H-7)), 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (m, 1H, H-1), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.68 (m, 1H, CH), 3.82 (m, 1H, H-8), 3.83 (m, 1H, CH), 3.87 (m, 1H, CH), 7.17-7.41 (m, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 25.37 (C-9), 43.37 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 52.55 (C-7), 55.20 (C-8); 57.76, 57.80, 59.37, 56.90 (OCH<sub>3</sub>), 71.91 (C-6), 73.50 (CH), 74.4 (C-1), 75.15 (CH), 75.79 (CH), 76.59 (CH), 127.1-129.0 (Ph), 145.87 (C<sub>q</sub>).

**(*S*)-1-((*S*)-1-feniletilamino)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-etilén-(1,2)-diamin (121, új anyag)**

A **80-*S*** aminonitril származék (75 mg, 0.2 mmol) tetrahydrofurános (2 ml) oldatához -78 °C hőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a lítium-alumínium-hidrid tetrahydrofurános oldatát (110  $\mu$ l, 2M THF oldat, 1.1 ekv.), majd az elegyet 3 órán át -78 °C-on, további egy órán át -30 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet jégűtés közben 1M NaOH oldatra (15 ml) öntjük és diklórmétánnal (3x15 ml) extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, az oldószert lepároljuk. A nyersterméket (73 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (0,5% NH<sub>4</sub>OH tartalmú diklórmétán:metanol, 9:1). A termék szintelen olaj (50 mg, 65%), *R<sub>f</sub>* 0.27 (1% NH<sub>4</sub>OH tartalmú kloroform-metanol, 9:1); MS (ESI): *m/z* = 383.2 [M+H]<sup>+</sup>.

*R<sub>f</sub>* 0.27 (kloroform-metanol, 9:1, 1% NH<sub>4</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.34 (d, 3H, *J* 5.1 Hz, H-9); 2.44 (br. s, 3H, NH, NH<sub>2</sub>); 2.84 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (H-7)), 2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.95 (m, 1H, H-1), 3.27 (m, 1H, CH), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (m, H, H-6a), 3.67 (m, 1H, CH), 3.73 (m, 1H, H-6b), 3.76 (m, 1H, CH), 3.80 (m, 1H, H-8), 3.97 (m, 1H, CH), 7.17-7.41 (m, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24.57 (C-9), 37.92 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 55.12 (C-7), 55.20 (C-8); 56.90, 58.43, 58.97, 60.27 (OCH<sub>3</sub>), 72.01 (C-6), 73.39 (CH), 76.47 (CH), 75.79 (CH), 76.59 (CH), 80.45 (C-1), 127.1-129.0 (Ph), 146.85 (C<sub>q</sub>).

**(*R*)-1-((*S*)-1-feniletil)-2-fenil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-4,5-dihidroimidazol (122)**

A 117 diamint (27 mg, 0.07 mmol) absz. diklórmétánban (2 ml) oldjuk, és az elegyhez 0 °C hőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a benzaldehidet (6.8 µl, 0.95 ekv.) majd 30 perc múlva az N-bróm szukcinimidet (12.6 mg, 1.0 ekv.). A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot (25 mg) szilikagél oszlopon tisztítjuk (0,5% NH<sub>4</sub>OH tartalmú diklórmétán:metanol, 9:1). A termék szintelen olaj (17 mg, 52%), *R<sub>f</sub>* 0.38 (kloroform-metanol, 9:1); MS (ESI): *m/z* = 469.5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.83 (d, 3H, *J* 7.2 Hz, H-9); 3.26 (s, 1H, CH) 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 1H, CH) 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (m, 1H, CH), 3.80 (dd, 1H, *J* 3.3 Hz, 3.0 Hz, CH), 3.90 (d, 2H, *J* 10.5 Hz, NCH<sub>2</sub>CH), 4.06-4.20 (m, 2H, CH, H-7), 5.09 (m, 1H, H-8), 7.09 (m, 1H, Ph), 7.34 (m, 2H, Ph), 7.39-7.52 (m, 2H, Ph), 7.53-7.70 (m, 3H, Ph), 7.87 (m, 1H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 18.49 (C-9), 56.79 (C-8), 58.92 (C-7), 56.62, 57.71, 58.92, 58.98 (OCH<sub>3</sub>), 69.16 (NCH<sub>2</sub>CH), 69.70 (C-6), 69.85 (CH), 72.28 (CH), 73.97 (CH), 74.61 (CH), 75.29 (CH), 76.32 (CH), 126.93, 128.28, 129.16, 129.46, 129.58, 129.90, 133.86, 137.95 (Ph), 161.17 (C=N).

**(*S*)-1-((*S*)-1-feniletil)-2-fenil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-metil- $\alpha$ -D-mannopiranozil)-4,5-dihidroimidazol (123, új anyag)**

A 118 diamint (27 mg, 0.07 mmol) absz. diklórmétánban (2 ml) oldjuk, és az elegyhez 0 °C hőmérsékleten N<sub>2</sub> alatt hozzáadjuk a benzaldehidet (6.8 µl, 0.95 ekv.) majd 30 perc múlva az N-bróm szukcinimidet (12.6 mg, 1.0 ekv.). A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert lepároljuk, a nyerterméket (29 mg) szilikagél oszlopon tisztítjuk (0,5% NH<sub>4</sub>OH tartalmú diklórmétán:metanol, 9:1). A termék szintelen olaj (22 mg, 67%), *R<sub>f</sub>* 0.40 (kloroform-metanol, 9:1); MS (ESI): *m/z* = 469.5 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (d, 3H,  $J$  6.9 Hz, H-9), 3.01-3.17 (m, 1H, CH), 3.22 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.53 (m, 1H, CH), 3.70 (m, 1H, CH), 3.82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3.83 (m, 1H, CH), 4.05 (m, 1H, CH), 4.12-4.20 (m, 1H, H-7), 5.12 (m, 1H, H-8), 7.09 (m, 1H, Ph), 7.34 (m, 2H, Ph), 7.39-7.52 (m, 2H, Ph), 7.53-7.70 (m, 3H, Ph), 7.87 (m, 1H, Ph).

## 7. Irodalomjegyzék

1. Witeczak, Z. J.; Tatsuta, K. *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry: Synthesis, Functionalization, and Applications* **2002**, Oxford University Press, Washington.
2. Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652.
3. Totani, K.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *Synlett* **2004**, *12*, 2066-2080.
4. Diéguez, M.; Claver, C.; Pàmies, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *28*, 4621-4634.
5. Wang, P. G.; Bertozzi, C. R. *Glycochemistry: principles, synthesis, and applications* **2001**, Marcel Dekker, New York.
6. Tomatis, R.; Marastoni, M.; Balboni, G.; Guerrini, R.; Capasso, A.; Sorrentino, L.; Santagada, V.; Caliendo, G.; Lazarus, L. H.; Salvadori, S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2948-2952.
7. Egleton, R. D.; Davis, T. P. *Neurotherapeutics* **2005**, *2*, 44-53.
8. Polt, R.; Porreca, F.; Szabó, L. Z.; Bilsky, E. J.; Davis, P.; Abbruscato, T. J.; Davis, T. P.; Horvath, R.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 7114-7118.
9. Polkowski, K.; Popiolkiewicz, J.; Krzeczynski, P.; Ramza, J.; Pucko, W.; Zegrocka-Stendel, O.; Boryski, J.; Skierski, J. S.; Mazurek, A. P.; Gryniewicz, G. *Cancer Letters* **2004**, *203*, 59-69.
10. Mi, F.-L.; Wu, Y. Y.; Lin, Y. Y.; Sonaje, K.; Ho, Y. C.; Chen, C. T.; Juang, J. H.; Sung, H. W. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1248-1255.
11. Dennis, C. L.; Jackson, A. J.; Borchers, J. A.; Hoopes, P. J.; Strawbridge, R.; Foreman, A. R.; Lierop, J.; Grüttner C.; Ivkov, R. *Nanotechnology* **2009**, *28*, 888-897.
12. Natarajan, A.; Gruettner, C.; Ivkov, R.; DeNardo, G. L.; Mirick, G.; Yuan, A.; Foreman, A.; DeNardo, S. J. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1211-1218.
13. The DrugBank database (*University of Alberta*), <http://www.drugbank.ca>
14. Kunz, H.; Rück, C. *Angew. Chem. Int. Ed. En.* **1993**, *32*, 336-358.
15. Fernández, C.; Nieto, O.; Fontenla, J. A. ; Rivas, E.; Ceballos, M. L.; Fernández-Mayoralas, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 767-771.
16. Bilsky, E. J.; Egleton, R. D.; Mitchell, S. A.; Palian, M. M.; Davis, P.; Huber, J. D.; Jones, H.; Yamamura, H. I.; Janders, J.; Davis, T. P.; Porreca, F.; Hruby, V. J.; Polt R. J. *Med. Chem.* **2000**, *43*, 2586-2590.
17. Suzuki, K.; Susaki, H.; Okuno, S.; Yamada, H.; Watanabe H. K.; Sugiyama, Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *258*, 888-897.
18. Vértesy, L.; Fehlhäber, H.-W.; Kogler, H.; Schindler, P. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 121-126.
19. C. M. Taylor *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11317-11362.
20. Levy, D. E.; Tang, C. *The chemistry of C-glycosides* **1995**, 1. fejezet, 4. oldal, Elsevier

21. a) *Nomenclature of Carbohydrates* (Recommendations 1996), IUPAC, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb>, b) magyar nyelvű adaptáció: Kovács Lajos *A szénhidrátok nevezéktana* **2001**, Szeged.
22. Vincent, S. P.; Schleyer, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4440-4443.
23. Dondoni, A.; Marra A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395-4421.
24. Fujioka, H.; Hirose, H.; Ohba, Y.; Murai, K.; Nakahara, K.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 638-643.
25. Ginsberg, A. M. *Drugs* **2010**, *70*, 2201-2214.
26. Tiwari, V. K.; Tewari, N.; Katiyar, D.; Tripathi, R. P.; Arora, K.; Gupta, S.; Ahmad, R.; Srivastava, A. K.; Khan, M. A.; Murthy, P. K.; Walter, R. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1789-1800.
27. Merriman, G. H.; Ma, L.; Shum, P.; McGarry, D.; Volz, F.; Sabol, J. S.; Gross, A.; Zhao, Z.; Rampe, D.; Wang, L.; Wirtz-Bruggera, F.; Harris, B. A.; Macdonald, D. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, *15*, 435-438.
28. Voegel, J. J.; Benner, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6929-6930.
29. Ruano, J. L. G.; Martín-Castro, A. M.; Tato F.; Alonso I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5994-6005.
30. Stork, G. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 439-442.
31. Opatz T. *Synthesis* **2009**, *12*, 1941-1959.
32. Helferich, B.; Bettin, K. L. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1159-1160.
33. Myers, R. W.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 61-82.
34. Khadem, H. S. E. *Carbohydrate Chemistry, Monosaccharides and Their Oligomers*, **1988**, Academic Press, London.
35. Somsák L.; Nagy V.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 405-408.
36. Gervay, J.; Hadd, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6961-6967.
37. Schmidt, R.; Hoffmann, M. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *12*, 2403-2419.
38. Igarashi Y.; Shiozawa, T.; Ichikawa Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 613-616.
39. Lopez, M. T. G.; Heras, F. G. De las; Félix A. S. *J. Carb. Chem.* **1987**, *6*, 273-279.
40. Heras, F. G. De las; Fernández-Resa, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 903-907.
41. Köll, P.; Fortsch, A. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 301-315.
42. Mlynarsky, J.; A. Banaszek, *Carbohydr. Res.* **1996**, *295*, 69-75.
43. Buchanan, J. G.; Clelland, A. P. W.; Johnson, T.; Rennie, R. A. C.; Wightman, R. H. *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2593-2601.
44. Somsák, L.; Bajza, I.; Batta, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *12*, 1265-1268.
45. Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F.L.; Merino, P.; Scherrmann, M. C.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484-5496.
46. Nuzzi, A.; Massi, A.; Dondoni A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4485-4488.
47. Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357-402.



48. Xie, J.; Molina, A.; Czerniecki, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 481-498.
49. Dondoni, A.; Scherrmann, M. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6404-6412.
50. Dondoni A.; Marra A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 13-16.
51. Labeguere, F.; Lavergne, J-P.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7271-7272.
52. Sánchez, M. E. L.; Michelet, V.; Besnier, I.; Genét, J. P. *Synlett* **1994**, 705-708.
53. Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 737-740.
54. Brooks, G.; Edwards, P. D.; Hatto, J. D. I.; Smale, T. C.; Southgate, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7999-8014.
55. Wong, C. H.; Moris-Varas, F.; Hung, S. C.; Marron, T. G.; Lin, C. C.; Gong, K. W.; Weitz-Schmidt, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152-8158.
56. Zhai, D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501-2505.
57. Stork, G.; Suh, H. K.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7054-7056.
58. Desire, J.; Veyrieres, A. *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 177-186.
59. Petrusová, M.; Miller, J. N. B.; Krihová, A.; Petrus, L. *Carbohydr. Res.* **1996**, *295*, 57-67.
60. Ajaj, A. K.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Giesa, S.; Muller, D.; Welzel, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8439-8451.
61. Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6468-6470.
62. Norsikian, S.; Zeitouni, J.; Rat, S.; Gérard, S.; Lubineau, A. *Carbohydrate Res.* **2007**, *342*, 2716-2728.
63. Dietrich, H.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 161-176.
64. Rabinovitz, M. *Chemistry of the Cyano Group*, 7. fejezet: *Reduction of the cyano group*, The Hebrew University of Jerusalem, Israel.
65. Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, **1996**, 239-242, ACS, Washington.
66. Brown, H. C.; Shoaf, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1079-1085.
67. Dudfield, P. J.; Le, V. D.; Lindell, S. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2937-2942.
68. Zandbergen, P.; Van Der Nieuwendijk, A. M. C. H.; Brussee, J.; Van Der Gen, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3977-3982.
69. Frische, K.; Schmidt, R.R. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 297-303.
70. Albrecht, H. P.; Repke, D. B.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1836-1840.
71. Dettinger, H. M.; Kurz, G.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 301-307.
72. Gilbertson, R. D.; Haley M. M.; Weakley, T. J. R.; Weiss, H. C.; Boese, R. *Organometallics* **1998**, *17*, 3105-3107.
73. Fedor, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4479-4482.
74. Fedor, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 908-913.
75. Barili, P. L.; Berti G.; D'Andrea, F.; Di Brussolo, V.; Granucci, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6273-6284.

76. Mahmoud, S. H.; Somsák, L.; Farkas, I. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 91-104.
77. Vasella, A.; Wyler, R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 451-463.
78. Baumberger, F.; Beer, D.; Christen, M.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1191-1204.
79. Somsák, L. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
80. Strecker, A. *Annalen der Chemie und Pharmazie* **1850**, *75*, 27-45.
81. Enders, D.; Shilvock, J. P.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
82. Kuethe, J. T.; Gauthier, D. R.; Beutner, G. L.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7469-7472.
83. Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rüping, M. *Asymmetric Synthesis – The Essentials* **2007**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
84. Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358-15374.
85. Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
86. Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549.
87. Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762-766.
88. Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5635.
89. Stout, D. M.; Black, L. A.; Maltier, W. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5369-5373.
90. Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, Ngoc T. *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8-27.
91. Voegel, J. J.; Benner, S. A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1863-1880.
92. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in Organic synthesis* **1999**, *Third edition*, Wiley-Interscience Publication, New York.
93. Pearce, O. M. T.; Fisher, K. D.; Humphries, J.; Seymour, L. W.; Smith, A.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1057-1061.
94. Latham, H. G.; May, E. L.; Mosettig, E. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 884-889.
95. Ness, R. K.; Fletcher, H. G.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2200-2205.
96. Herzig, J.; Nudelman, A.; Gottlieb, H. E.; Fischer, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 727-730.
97. Tsai, C. Y.; Huang, X.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9499-9503.
98. Mandai, T.; Okumoto, H.; Oshitari, T.; Nakanishi, K.; Mikuni, K.; Hara, K. J.; Hara, K. Z.; Iwatani, W.; Amano, T.; Nakamura, K.; Tsuchiya, Y. *Heterocycles* **2001**, *54*, 561-566.
99. Schmidt, R. R.; Michel, J.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 821-824.
100. Haukaas M. H.; O'Doherty G. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1771-1774.
101. Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, **2006**, 6th edition, 15. fejezet, 1063, John Wiley & Sons, New York.

102. Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis* **2009**, 5, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KgaA, Weinheim.
103. Cheshev, P.; Marra A.; Dondoni A. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2714-2716.
104. Wang, H.; Sun, L.; Glazebnik, S.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2953-2956.
105. Miljkovic, M.; Habash-Marino, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 855-860.
106. Lai, W.; Martin, O. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, 250, 185-193.
107. Overkleeft, H. S.; van Wiltenburg, J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4215-4224.
108. Jensen, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 456, 161-166.
109. Wanzlick, H. W.; Löchel, W. *Chem. Ber.* **1953**, 86, 1463-1466.
110. Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes A.; Escalante, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2441-2495.
111. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 867-870.
112. Jacobson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1996-1998.
113. Bogdanovic, B.; Konstantinovic, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 738, 202-205.
114. Sipos, Sz.; Jablonkai, I. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1844-1846.
115. Stewart, T. D.; Fontana, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 3281-3285.
116. Inaba, T.; Fujita, M.; Ogura, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1274-1279.
117. Stout, D. M.; Black, L. A.; Matier, W. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5369-5373.
118. Royer, L.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4595-4597.
119. Saito, K.; Harada, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1651-1654.
120. Speelman, J. C.; Talma, A. G.; Kellogg, R. M.; Meetsma, A.; De Boer, J. L.; Beurskens, P. T.; Bosman, W. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1055-1062.
121. ChemBio3D Ultra 11.0; Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics* **1982**, 177, ACS Monograph, Washington.
122. Patai, S. *The chemistry of the carbon-nitrogen double bond*, **1970**, Interscience publishers, John Wiley & Sons.
123. Bandala, Y.; Juaristi, E. *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 65-78.
124. Ogata, Y.; Kawasaki, A. *J. Chem. Soc. B.* **1971**, 325-329.
125. Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223.
126. Cainelli, G.; Giacomini, D.; Galletti, P. *Chem. Commun.* **1999**, 567-572.
127. Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 146-161.
128. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343.
129. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; R. Sita, L. *Angew. Chem.* **1985**, 24, 1-30.
130. Nakayama, K. *J. Chem. Educ.* **1990**, 67, 20-23.
131. Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969.
132. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012-10014.

133. Dondoni, A.; Massi A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451-463.
134. Bahde, R. J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4017-4020.
135. Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281.
136. Miller, J. M.; Gray, D. O. *J. Gen. Microbiol.* **1982**, *128*, 1803-1809.
137. Bhalla T. K., Miura A., Wakamoto A., Ohba Y., Furuhashi K., 1992, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, *37*, 184-190.
138. Poulsen, T. B.; Dickmeiss, G.; Overgaard, J.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4687-4690.
139. Weygand, Z. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *657*, 179-185.
140. Achmatowicz, O.; Bielski, R.; Carb. Res. **1977**, *55*, 165-176.
141. Damager, I.; Olsen, C. E.; Moeller, B. L.; Motawia, M. S. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 19-30.
142. Wu, X.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1853-1857.
143. Boullanger, P.; Marnet, D.; Descotes, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 163-167.

## Saját publikációk

1. Szabolcs Sipos; István Jablonkai: One-pot synthesis of  $\alpha$ -aminonitriles from alkyl and aryl cyanides: a Strecker reaction via aldimine alanes *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 1844-1846.
2. Szabolcs Sipos, Istvan Jablonkai: Preparation of 1-C-glycosyl aldehydes by reductive hydrolysis, *Carbohydrate Research*, közlésre benyújtva
3. Szabolcs Sipos, Istvan Jablonkai, Orsolya Egyed, Mátyás Czugler: Preparation of C-glyco-aminonitriles from 1-cyano-C-glycosyl derivatives by Strecker synthesis, előkészületben

## 8. Rövidítésjegyzék

BA	benzilamin
BHA	benzhidrilamin
Bn	benzil
Bz	benzoil
All	allil
Ac	acetyl
DBU	1,8-diaza-biciklo-[5,4,0]-7-undecén
DIBAL-H	diizobutil-alumínium-hidrid
DMF	<i>N,N</i> -dimetyl-formamid
MS	4Å molekulaszita
NBS	<i>N</i> -bróm-szukcinimid
S-PEA	( <i>S</i> )-1-feniletilamin
R-PEA	( <i>R</i> )-1-feniletilamin
Red-Al	nátrium-bisz-(2-metoxietoxi)alumínium-dihidrid
TEA	trietylamin
TFA	trifluorecetsav-anhidrid
TMSCN	trimetilszilil-cianid
TMSOTf	trimetilszilil-triflát

## 9. Összefoglalás

A kémiai és enzimatisz hidrolízissel szemben ellenálló C-glikozil-konjugátumok előállításához az irodalomban nem ismert 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikopiranozil)acetonitril származékok előállítását terveztük, melyekből potenciális biológiai aktivitással rendelkező származékok illetve peptidkonjugátumok képezhetők.

Korábban nem közölt benzil védett 2-dezoxi- $\beta$ -D-glükózil- és galaktózil-cianidokat állítottunk elő a megfelelő 1-ciano-glikál származékok Pd/C jelenlétében végzett sztereoselektív redukciójával.

A benzil és a metil védett glikozil-cianidok redukzív hidrolízisével általános módszert dolgoztunk ki 1-C-glikozil-formaldehid származékok előállítására.

Az 1-C-glikozil-formaldehidekből kiinduló Strecker reakció az aldehidek  $\beta$ -eliminációval történő átalakulása miatt csak korlátozottan alkalmazható 2-amino-2-C-( $\alpha/\beta$ -D-glikopiranozil)acetonitril származékok előállítására. Az általunk kifejlesztett alán-Strecker reakcióban ezek az aminonitrilek jobb hozammal és hasonló diasztereoselektivitással állíthatók elő az aldehideknél stabilabb glikozil-cianidokból. Az alán-Strecker reakcióban egy edényben végzett szintézissel glikozil cianidokból DIBAL-H addícióval aldimin-alánokon keresztül transziminálási reakcióban iminek képződnek, amelyekből hidrogén-cianid nukleofil addíciójával nyerhetők az aminonitrilek. A  $\beta$ -glikozil szubsztrátok reakciójában az S-PEA 1,3-aszimmetrikus indukciója és a szénhidrát komponens 1,2-aszimmetrikus indukciója eredményeként *R* diasztereomer főtermékek, míg az  $\alpha$ -glikozil analógokból *S* termékek képződnek. A diasztereomerek abszolút konfigurációjának meghatározásához  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiát alkalmaztunk, a királis amin és a reakciócentrum metinprotonjainak kémiai eltolódás - relatív konfiguráció összefüggéseinek vizsgálata alapján. Az  $^1\text{H}$ -NMR vizsgálatok alapján a metil védett  $\beta$ -D-glükózil-aminonitril esetén a főtermék *S*, az  $\alpha$ -D-mannózil-aminonitril esetén a főtermék *R*-konfigurációja valószínűsíthető. Ezeket az eredményeket a röntgenkristallográfiás mérések is megerősítették.

Az *R* és *S* 2-amino-2-C-( $\alpha$ -D-mannopiranozil)acetonitrilek  $\text{LiAlH}_4$  redukciójával előállított C-mannózil-etilén-diamin származékokból aldehid kondenzációval 5-C-mannózil-1,3-imidazolidin származékokat állítottunk elő.

Az alán-Strecker reakció kifejlesztésével lehetőség nyílt aminocsoportot tartalmazó biológiailag aktív vegyületek (peptidok, gyógyszerhatóanyagok) C-glikozil származékainak előállítására az aglikonok farmakológiai tulajdonságainak javítása céljából.

## 10. Summary

For the preparation of *C*-glycosyl conjugates resistant against chemical and enzymatical hydrolysis unreported 2-amino-2-*C*-( $\alpha/\beta$ -D-glycopyranosyl)acetonitrile derivatives were designed as building blocks for the synthesis of glycopeptidomimetics and various carbohydrate linked heterocycles.

Novel benzyl protected 2-deoxy- $\beta$ -D-gluco- and galactopyranosyl cyanides were prepared from the respective 1-cyano-glycals by stereoselective reduction using palladium on charcoal catalyst. A general method for the transformation of benzyl and methyl protected  $\alpha$ - and  $\beta$ -glycosyl cyanides into the respective 1-*C*-glycosyl-formaldehyde derivatives by reductive hydrolysis was developed.

The use of Strecker reaction for the preparation of 2-amino-2-*C*-( $\alpha/\beta$ -D-glycopyranosyl)acetonitrile, starting from 1-*C*-glycosyl formaldehydes is limited due to the instability of the aldehydes. In the alane-Strecker reaction developed in our laboratory, these aminonitriles can be prepared with better yields and similar stereoselectivity via the readily available and stable glycosyl cyanides. The one-pot alane-Strecker reaction involves a DIBAL-H addition to glycosyl cyanides yielding aldimine-alanes converted to the corresponding imines on reaction with amines, and finally a nucleophilic addition of HCN to the imines provides the aminonitriles. In reactions with  $\beta$ -glycosyl substrates using *S*-PEA and ACH *R*-configured main diastereomers were formed as a result of 1,3-asymmetric induction by *S*-PEA and the asymmetric induction by the carbohydrates, while from  $\alpha$ -glycosyl analogues *S*-configured major product formation was observed. The relative configuration of the diastereomeric aminonitriles was determined by different chemical shifts of the methine proton in the newly formed stereocenter by  $^1\text{H}$  NMR according to the well-established rules. The  $^1\text{H}$  NMR experiments suggested the *S* and *R* configuration for the major  $\beta$ -D-glycosyl- and  $\alpha$ -D-mannosyl-aminonitrile diastereomers, respectively. These results were confirmed by x-ray crystallography.

Reduction of *R* and *S*  $\alpha$ -linked D-mannosyl-aminonitrile diastereomers with lithium aluminium hydride provided the corresponding *C*-mannosyl-ethylenediamines, which were converted into 5-*C*-mannosyl-1,3-imidazoline derivatives.

The use of biologically active compounds such as peptides and pharmaceuticals with amino functional groups in the alane-Strecker reaction opens a way for the preparation of *C*-glycosyl derivatives of these aglycons in order to influence their biological properties.